Manual de Neonatologia

SEXTA EDIÇÃO

John P. Cloherty
Eric C. Eichenwald
Ann R. Stark



GEN
GUANABARA KOOGAN

Ressuscitamento Neonatal (Ver o Cap. 4)

Droga/tratamento	Dose/kg	Peso	Volume IV	Volume IT	Método	Indicação
Epinefrina 1:10.000 0,1 mg/mL	0,01 a 0,03 mg/kg	1 kg 2 kg 3 kg 4 kg	0,2 mL 0,4 mL 0,6 mL 0,8 mL	0,5 mL 1,0 mL 1,5 mL 2,0 mL	Fornecer injeção IV rápida ou por via intratraqueal, seguida de lavagem com 1 mL de NaCl a 0,9%. Não ministrar em artéria, não misturar com bicarbonato, repetir SOS em 5 min	Assistolia ou bradicardia grave
Bicarbonato de sódio 0,5 mEq/mL	2 mEq/kg	1 kg 2 kg 3 kg 4 kg	4 mL 8 mL 12 mL 16 mL		Fornecer IV durante 2 min; não misturar com epinefrina, cálcio ou fosfato; garantir ventilação adequada. Não fornecer por via intratraqueal	Acidose metabólica
Naloxona (Narcan®) 0,4 mg/mL	0,1 a 0,2 mg/kg	1 kg 2 kg 3 kg 4 kg	0,25 mL 0,50 mL 0,75 mL 1,0 mL		Fornecer injeção IV rápida, IM, SC ou IT; repetir SOS 3 vezes se não houver resposta; não fornecer se houver suspeita de dependência materna de narcóticos; não misturar com bicarbonato; ver o Cap. 19	Depressão por narcótico
Expansores de volume – NaCl a 0,9% – Sangue total	10 mL/kg	1 kg 2 kg 3 kg 4 kg	10 mL 20 mL 30 mL 40 mL		Fornecer IV durante 5 a 10 min Veia umbilical é preferível	Hipotensão devida a perda de volume intravascular; ver o Cap. 17
Cardioversão/desfibrilação	1–4 Joules/kg; aumentar 50% de cada vez					TV/FV; ver o Cap. 25
Tubo endotraqueal (TE)	< 1.000 g 1.000–2.000 g 2.000–4.000 g > 4.000 g		Diâmetro int. (mm) 2,5 sem *cuff* 3,0 sem *cuff* 3,5 sem *cuff* 4,0 sem *cuff*		Diâmetro ext. (unidades French) 12 14 16 18	Na intubação oral, distância do lábio à ponta do tubo 7 cm 8 cm 9 cm 10 cm
Lâminas de laringoscópio	< 1.000 g 1.001–2.000 g > 2.000 g				00 (reta) 0 (reta) 1 (reta)	

PA, pressão arterial; FC, freqüência cardíaca; IM, intramuscular; IT, intratraqueal; IV, intravenosa; SOS, quando necessário; SC, subcutânea.

Maria Carolina Barreto

MANUAL DE NEONATOLOGIA

Sexta Edição

Grupo
Editorial
Nacional

O GEN | Grupo Editorial Nacional reúne as editoras Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, LTC, E.P.U. e Forense Universitária, que publicam nas áreas científica, técnica e profissional.

Essas empresas, respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras que têm sido decisivas na formação acadêmica e no aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e de estudantes de Administração, Direito, Enfermagem, Engenharia, Fisioterapia, Medicina, Odontologia, Educação Física e muitas outras ciências, tendo se tornado sinônimo de seriedade e respeito.

Nossa missão é prover o melhor conteúdo científico e distribuí-lo de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade, sem comprometer o crescimento contínuo e a rentabilidade do grupo.

MANUAL DE NEONATOLOGIA

Sexta Edição

Editores

John P. Cloherty, MD
Associate Neonatologist
Neonatology Program at Harvard
Brigham and Womens Hospital
Beth Israel Deaconess Medical Center
Children's Hospital, Boston
Associate Clinical Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Eric C. Eichenwald, MD
Associate Professor of Pediatrics
Baylor College of Medicine
Medical Director, Newborn Center
Texas Children's Hospital
Houston, Texas

Ann R. Stark, MD
Professor of Pediatrics
Head, Section of Neonatology
Baylor College of Medicine
Chief of Neonatology
Texas Children's Hospital
Houston, Texas

gen | GUANABARA KOOGAN

Cover Designer: Becky Baxendell

Traduzido de:
MANUAL OF NEONATAL CARE Sixth Edition

530 Walnut Street
Philadelphia, PA 19106 USA
LWW.com
Published by arrangement with Lippincott, Williams & Wilkins, USA

Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro, RJ — CEP 20040-040
Tels.: 21–3543-0770 / 11–5080-0770
Fax: 21–3543-0896
gbk@grupogen.com.br
www.editoraguanabara.com.br

Editoração Eletrônica: Diagrama Ação - Produção Editorial Ltda.

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

M251

Manual de neonatologia / editores John P. Cloherty, Eric C. Eichenwald, Ann R. Stark ; [traduzido por Marcio Moacyr de Vasconcelos]. - [Reimpr.]. - Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2011.
il.

Tradução de: Manual of neonatal care, 6th ed.
Apêndices
Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-85-277-1553-9

1. Neonatologia - Manuais, guias, etc. 2. Recém-nascidos - Doenças - Manuais, guias, etc. I. Cloherty, John P. II. Eichenwald, Eric C. III. Stark, Ann R.

09-0789. CDD: 618.9201
CDU: 612.648

Traduzido por

Marcio Moacyr de Vasconcelos
Fellow em Neurologia Infantil pelo
Children's Hospital e George Washington University,
Washington DC, EUA.
Professor Adjunto de Pediatria da Universidade Federal Fluminense (UFF)

Dedicamos esta edição

a nossos cônjuges: Ann, Caryn e Peter

a nossos filhos: Maryann, David, Joan, Neil, Danny, Monica, Tom, Victoria, Anne, Tim, Zachary, Taylor, Connor, Laura e Gregory

aos nossos netos: Chrissy, Elizabeth, Daniel, Patrick, John, Tom, Ryan, Catherine, Sophie, Jack, Eva, Jane, Nora e Peter

aos muitos bebês e pais que nós assistimos e

à nossa mentora de longa data, Dra. Mary Ellen Avery

COLABORADORES

Elisa Abdulhayoglu, MD, MS
Instructor in Pediatrics
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts;
Neonatologist
Newton-Wellesley Hospital
Newton, Massachusetts

Steven A. Abrams, MD
Professor
Department of Pediatrics
Section of Neonatology
Baylor College of Medicine;
Neonatologist
Department of Pediatrics
Texas Children's Hospital
Houston, Texas

James M. Adams, MD
Professor
Department of Pediatrics
Baylor College of Medicine;
Neonatologist
Section of Neonatology
Department of Pediatrics
Texas Children's Hospital
Houston, Texas

Lisa M. Adcock, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Section of Neonatology
Baylor College of Medicine;
Neonatologist
Texas Children's Hospital
Houston, Texas

Diane M. Anderson, PhD, RD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Section of Neonatology
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

Jennifer L. Anderson, MD
Fellow
Neonatology Program at Harvard
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

John H. Arnold, MD
Associate Professor
Department of Anaesthesia (Pediatrics)
Harvard Medical School;
Senior Associate
Department of Anesthesia and Critical Care Medicine
Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Kushal Y. Bhakta, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Section of Neonatology
Baylor College of Medicine;
Attending Neonatologist
Section of Neonatal-Perinatal Medicine
Texas Children's Hospital
Houston, Texas

Diana W. Bianchi, MD
Natalie V. Zucker Professor of Pediatrics
Department of Obstetrics and Gynecology
Tufts University School of Medicine;
Vice Chair for Research
Department of Pediatrics
Floating Hospital for Children
Boston, Massachusetts

Dara Brodsky, MD
Instructor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School;
Neonatologist
Department of Neonatology
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts

Sandra K. Burchett, MD, MS
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School;
Clinical Director
Division of Infectious Diseases
Department of Medicine
Children's Hospital, Boston
Boston, Massachusetts

Sule U. Cataltepe, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics

Division of Newborn Medicine
Harvard Medical School;
Staff Neonatologist
Division of Newborn Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Kimberlee Chatson, MD, BSN
Instructor of Pediatrics
Department of Newborn Medicine
Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Associate Director
Special Care Nursery
Winchester Hospital
Winchester, Massachusetts

Helen A. Christou, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School;
Attending Neonatologist
Department of Newborn Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

John P. Cloherty, MD
Associate Clinical Professor of Pediatrics
Department of Newborn Medicine
Harvard Medical School;
Associate Neonatologist
Department of Newborn Medicine
Children's Hospital
Boston, Massachusetts

William D. Cochran, MD
Senior Associate in Medicine (emeritus)
Newborn Intensive Care Unit
Beth Israel Deaconess Medical Center;
Associate Clinical Professor of Pediatrics (emeritus)
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Nazan Dalgic, MD
Department of Infectious Diseases
Harvard Medical School;
Research Fellow
Department of Infectious Diseases
Children's Hospital Boston
Boston, Massachusetts

Elizabeth G. Doherty, MD
Instructor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School;
Attending Neonatologist
Brigham and Women's Hospital, Winchester Hospital
Boston, Massachusetts

Caryn E. Douma, MS, RN
Clinical Specialist
NICU Level 3
Texas Children's Hospital
Houston, Texas

Adré J. du Plessis, MBChB, MPH
Associate Professor
Department of Neurology
Harvard Medical School;
Senior Associate
Department of Neurology
Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Tola Dawodu, PharmD
Adjunct Professor
College of Pharmacy
Northeastern University
Bouve College of Health Sciences;
Clinical Pharmacist
Pharmacy
Brigham & Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Eric C. Eichenwald, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Section of Neonatology
Baylor College of Medicine;
Medical Director
Newborn Center
Department of Pediatrics/Neonatology
Texas Children's Hospital
Houston, Texas

Deirdre Ellard, MSRD, LDN, CNSP
Neonatal Nutritionist
Brigham and Women's hospital
Boston, Massachusetts

Josephine M. Enciso, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Section of Neonatology
Baylor College of Medicine;
Attending Neonatologist
Department of Pediatrics
Texas Children's Hospital
Houston, Texas

Regine M. Fortunov, MD
Neonatologist
Neonatology Associates Ltd.;
Neonatologist
Department of Pediatrics
Maricopa Medical Center
Phoenix, Arizona

Joseph A. Garcia-Prats, MD
Professor
Department of Pediatrics and Center for Ethics

Section of Neonatology
Baylor College of Medicine;
Medical Director
Arnold J. Rudolph Memorial Newborn
Intensive Care Unit
Department of Pediatrics
Ben Taub General Hospital
Houston, Texas

Allen M. Goorin, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

James E. Gray, MD, MS
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Division of Newborn Medicine
Harvard Medical School;
Neonatologist
Department of Neonatology
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts

Munish Gupta, MD
Neonatologist
Department of Neonatology
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts

Anne R. Hansen, MD, MPH
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School;
Medical Director MCU
Department of Medicine
Division of New Medicine
Children Hospital Boston
Boston, Massachusetts

Sandra L. Harmon, RN, BSN
Assistant Nurse Manager,
Neonatal Intensive Care Unit,
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Leslie L. Harris, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Section of Neonatology
Baylor College of Medicine;
Texas Children's Hospital
Houston, Texas

Linda J. Heffner, MD, PhD
Professor and Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
Boston University School of Medicine;
Chief
Division of Obstetrics and Gynecology
Boston Medical Center
Boston, Massachusetts

John T. Herrin, MBBS, FRACP
Associate Clinical Professor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School;
Attending Nephrologist
Division of Nephrology
Department of Medicine
Children's Hospital Boston
Boston, Massachusetts

Nancy M. Hurst, RN, DSN, IBCLC
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Section of Gastroenterology
Baylor College of Medicine;
Assistant Director
Lactation Program/Milk Bank
Texas Children's Hospital
Houston, Texas

Robert M. Insoft, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School;
Medical Director
NICU & Neonatal Respiratory Services
Brigham & Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Marsha R. Joselow, MSW LICSW
Social Worker
Infant Follow-Up Program;
Assistant Director
Pediatric Advanced Care Team
Children's Hospital Boston
Boston, Massachusetts

James R. Kasser, MD
John E. Hall Professor of Orthopaedic
Surgery
Department of Orthopaedic Surgery
Harvard Medical School;
Orthopaedic Surgeon in Chief
Department of Orthopaedic Surgery
Children's Hospital Boston
Boston, Massachusetts

Melanie S. Kim, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Boston University School of Medicine;
Boston Medical Center
Boston, Massachusetts

Stella Kourembanas, MD
Clement A. Smith Chair of Pediatrics
Department of Pediatrics
Harvard Medical School;

Chair of Neonatology
Neonatology Program at Harvard
Children's Hospital Boston
Brigham & Women's Hospital
Beth Israel Deaconess Medical Center
Children's Hospital Boston
Boston, Massachusetts

Kimberly G. Lee, MD, MSc, IBCLC
Associate Professor
Department of Pediatrics
Division of Neonatology
Medical University of South Carolina;
Attending Neonatologist
Department of Pediatrics
Medical University of South Carolina Children's Hospital
Charleston, South Carolina

Harvey L. Levy, MD
Professor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School;
Senior Associate
Department of Medicine
Children's Hospital Boston
Boston, Massachusetts

Nancy A. Louis, MD
Instructor in Pediatrics
Harvard Medical School;
Neonatologist
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Camilia R. Martin, MD, MS
Instructor in Pediatrics
Department of Medicine
Harvard Medical School;
Associate Director
Neonatal Intensive Care Unit
Department of Neonatology
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts

Ginny May, RNC, BSN
Clinical Nurse
Neonatal Intensive Care Unit
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts

Thomas F. McElrath, MD, PhD
Assistant Professor
Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology
Harvard Medicine School;
Director
Department of Obstetrical Reserch
Division of Maternal-Fetal Medicine
Brigham & Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Tiffany M. McKee-Garrett, MD, FAAP
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Section of Neonatology
Baylor College of Medicine
Assistant Director of Nurseries
The Methodist Hospital
Houston, Texas

Beth M. McManus, PT, ScD (c)
Neonatal Developmental Specialist
Newborn Intensive Care Unit
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Ellis J. Neufeld, MD
Director
Department of Hematology;
Director
Boston Center for Genetic Blood Diseases
Children's Hospital;
Associate Professor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Rita Patnode, MSN, PNP
Nursing Clinical Educator
Newborn Intensive Care Unit
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Karen M. Puopolo, MD, PhD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School;
Attending Physician
Department of Newborn Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Aviva Lee-Parritz, MD
Associate Professor and Vice Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
Boston Medical Center
Boston University School of Medicine
Boston, Massachusetts

Lu-Ann Papile, MD
Professor
Department of Pediatrics
Baylor College of Medicine;
Attending Neonatologist
Division of Neonatology
Texas Children's Hospital
Houston, Texas

Karen M. Puopolo, MD, PhD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School;

Attending Physician
Department of Newborn Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Corinne Cyr Pryor, RNC, BA, IBCLC
Senior Staff Nurse
Newborn Intensive Care Unit
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Steven A. Ringer, MD, PhD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School;
Chief
Department of Newborn Medicine
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

David H. Rowitch, MD, PhD
Professor
Pediatrics and Neurological Surgery
University of California, San Francisco;
Chief
Division of Neonatology
UCSF Children's Hospital
San Francisco, California

Elizabeth T. Rosolowsky, MD
Fellow
Department of Medicine
Division of Endocrinology
Children's Hospital Boston;
Clinical Fellow
Department of Medicine
Children's Hospital Boston
Boston, Massachusetts

Sylvia Schechner, MD, MPH
Harvard Vanguard Medical Associate
Neonatologist
Brigham and Woman's Hospital
Children's Hospital
Beth Israel Deaconess Medical Center;
Assistant Clinical Professor of Pediatrics
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Kevin Shannon, MD
Auerback Distinguished Professor of
Molecular Oncology
Department of Pediatrics
University of California
San Francisco, California

Lori A. Sielski, MD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Baylor College of Medicine;
Medical Director Newborn Nursery
Department of Pediatrics
Ben Taub General Hospital
Houston, Texas

Charles F. Simmons, Jr., MD
Ruth and Harry Roman Chair
Department of Neonatology
Chairman
Department of Pediatrics
Cedars-Sinai Medical Center;
Professor
Department of Pediatrics
David Geffen School of Medicine at UCLA
Los Angeles, California

Steven R. Sloan, MD, PhD
Assistant Professor
Department of Pathology
Harvard Medical School;
Blood Bank Medical Director,
Laboratory Medicine & Joint Program in
Transfusion Medicine
Children's Hospital Boston
Boston, Massachusetts

Janet S. Soul, MD, CM, FRCPC
Assistant Professor
Department of Neurology
Harvard Medical School;
Associate Director
Neonatal Neurology Program
Department of Neurology
Children's Hospital Boston
Boston, Massachusetts

Norman P. Spack, MD
Clinical Director
Endocrine Division
Children's Hospital;
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Ann R. Stark, MD
Professor
Department of Pediatrics
Head
Section of Neonatology
Baylor College of Medicine;
Chief of Neonatology
Texas Children's Hospital
Houston, Texas

Jane E. Stewart, MD
Co-Director
Infant Follow-up Program
Beth Israel Deaconess Medical Center;
Instructor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Jeffrey W. Stolz, MD, MPH
Chief
Department of Pediatrics
Swedish Medical Center
Seattle, Washington

Linda J. Van Marter, MD
Neonatologist
Brigham and Women's Hospital;
Associate Professor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Deborah K. VanderVeen, MD
Assistant Professor
Department of Ophthalmology
Harvard Medical School;
Associate
Department of Ophthalmology
Children's Hospital Boston
Boston, Massachusetts

Mohan Pammi Venkatesh, MBBS, MD, MRCPCH
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Section of Neonatology
Baylor College of Medicine;
Neonatologist
Department of Pediatrics
Section of Neonatology
Texas Children's Hospital
Houston, Texas

Louis Vernacchio, MD, MSc
Assistant Professor
Epidemiology and Pediatrics
Boston University School of Medicine;
Attending Physician
Department of Medicine
Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Stephanie Burns Wechsler, MD
Associate Professor
Department of Pediatrics
Children's Heart Program
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Gil Wernovsky, MD, FACC, FAPP
Director
Program Development
Staff Cardiologist
Cardiac Intensive Care Unit
Cardiac Center at the Children's Hospital of Philadelphia;
Associate Professor
Department of Pediatrics
University of Pennsylvania School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Richard E. Wilker, MD
Instructor
Department of Pediatrics
Harvard Medical School;
Chief
Department of Neonatology,
Newton-Wellesley Hospital,
Newton, Massachusetts

Louise E. Wilkins-Haug, MD, PhD
Associate Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Harvard Medical School;
Director
Division of Maternal Fetal Medicine and Reproductive Genetics
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Gerhard K. Wolf, MD
Instructor
Department of Anesthesia
Harvard Medical School;
Assistant
Division of Critical Care Medicine
Department of Anesthesia;
Pediatric Medical Director
Boston Medflight
Boston, Massachusetts

Linda Zaccagnini, RN, NNP
Advanced Fetal Care Center
Children's Hospital
Boston, Massachusetts

John A. F. Zupancic, MD, ScD
Assistant Professor
Department of Pediatrics
Director
Harvard Neonatal-Perinatal Medicine Fellowship Program
Division of Newborn Medicine
Harvard Medical School
Children's Hospital Boston;
Associate Director
Neonatal Intensive Care Unit
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts

PREFÁCIO

Esta edição do *Manual* foi totalmente atualizada e extensamente revista para refletir as mudanças na assistência fetal, perinatal e neonatal ocorridas desde a quinta edição. No *Manual*, descrevemos nossas condutas atuais e métodos de avaliação e tratamento de distúrbios encontrados no feto e no recém-nascido. Reconhecemos que muitas áreas são controversas, que freqüentemente existe mais de uma abordagem para um mesmo problema e que nossos conhecimentos continuam a evoluir. Ademais, esta edição é o primeiro esforço colaborativo com autores de dois programas importantes de neonatologia, refletindo a transferência de dois dos organizadores, Eric Eichenwald e Ann Stark, de Harvard para Baylor College of Medicine em Houston, Texas, e sua colaboração atual com seu colega e co-organizador John Cloherty.

O Programa de Neonatologia do Children's Hospital Boston, em Harvard, foi ampliado para 56 neonatologistas assistentes e 18 *fellows* que assistem mais de 28.000 recém-nascidos por ano no Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC), Brigham and Women's Hospital (BWH) (antigamente, Boston Lying-In Hospital e Boston Hospital for Women), Beverly Hospital, Metro West Medical Center, Saint Elizabeth's Hospital, South Shore Hospital e Winchester Hospital. Eles também assistem 650 neonatos transferidos anualmente para a UTIN no Children's Hospital Boston para manejo de problemas clínicos e cirúrgicos complexos. Os *fellows* do Programa de Treinamento em Neonatologia–Perinatologia de Harvard, além de serem profissionais do Children's Hospital, trabalham no Beth Israel Deaconess Medical Center, Brigham and Women's Hospital e Massachusetts General Hospital.

O Programa de Neonatologia no Baylor College of Medicine inclui 33 neonatologistas assistentes, 12 pediatras e 16 *fellows* que assistem cerca de 19.000 recém-nascidos a cada ano no Saint Luke's Episcopal Hospital, The Methodist Hospital, Ben Taub General Hospital, Saint Luke's Community Medical Center em Woodlands, Methodist Willowbrook Hospital, Twelve Oaks Medical Center e East Houston Regional Medical Center. Também cuidam de cerca de 2.200 neonatos internados anualmente no Newborn Center, no Texas Children's Hospital, para manejo de problemas clínicos e cirúrgicos complexos, incluindo cardiopatias congênitas. Os *fellows* no Programa de Treinamento em Neonatologia–Perinatologia do Baylor College of Medicine trabalham no Texas Children's Hospital, Ben Taub General Hospital e Saint Luke's Episcopal Hospital.

Programas nas duas instituições, o Advanced Fetal Care Center, do Children's Hospital Boston (em colaboração com os programas obstétricos de Beth Israel Deaconess Medical Center e Brigham and Women's Hospital), e o Fetal Center, do Texas Children's Hospital (em colaboração com o programa obstétrico do Texas Children's Hospital/Baylor College of Medicine, no Saint Luke's Episcopal Hospital), oferecem avaliação, diagnóstico genético, investigação obstétrico-fetal radiológica e invasiva e tratamento *in utero* ou perinatal à mãe e à criança. Através de técnicas intervencionistas, alguns problemas são tratados *in utero* para prevenir doenças neonatais.

Nosso compromisso com valores tais como excelência clínica, colaboração com colegas e apoio às famílias é evidente ao longo de todo o livro. Os mencionados hospitais são centros de referência para gestações complicadas por enfermidades maternas, anormalidades fetais e problemas neonatais antecipados. Obstetras e neonatologistas trabalham juntos, oferecendo assistência pré-natal, perinatal e neonatal. Essa experiência perinatal é refletida nos capítulos Avaliação Fetal e Diagnóstico Pré-natal e Questões Genéticas que Surgem no Berçário.

As unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) no Children's Hospital Boston e no Texas Children's Hospital fornecem orientações por telefone a pediatras em hospitais comunitários e facilitam a assistência avançada de pacientes tratados por neonatologistas em UTIN de referência. Ambos os programas transportam e assistem recém-nascidos criticamente enfermos oriundos de toda a Nova Inglaterra e Texas e dos estados vizinhos. Problemas freqüentes nessa população externa incluem asfixia perinatal, cardiopatias congênitas, distúrbios respiratórios graves, malformações, emergências cirúrgicas e doenças metabólicas. As condutas práticas que desenvolvemos para abordar esses problemas são descritas no *Manual*.

A íntima participação das famílias é valorizada em nossas UTIN. Isso transparece nos capítulos Aleitamento Materno, Assistência Favorável ao Desenvolvimento, Manejo da Morte Neonatal e Acompanhamento do Luto e Tomada de Decisões e Dilemas Éticos.

Reconhecemos os esforços de muitos indivíduos para promover a assistência de recém-nascidos e o treinamento de médicos em medicina neonatal. Estamos em débito para com Clement Smith e Nicholas M. Nelson, pelos admiráveis conhecimentos em fisiologia neonatal, e igualmente para com Stewart Clifford, William D. Cochran, John Hubbell e Manning Sears, pelas valiosas contribuições para a assistência de neonatos no Boston Lying-In Hospital. Agradecemos aos diretores prévios e atuais do Programa de Medicina Neonatal em Harvard, H. William Taeusch Jr, Barry T. Smith, Michael F. Epstein, Merton Bernfield, Ann R. Stark, Gary A. Silverman e Stella Kourembanas, e aos ex-diretores do Programa de Neonatologia do Baylor College of Medicine, Murdina M. Desmond, Arnold J. Rudolph, Thomas N. Hansen e Leonard E. Weisman, pela dedicação ao treinamento de médicos na assistência de recém-nascidos.

Agradecemos aos nossos muitos colegas pela contribuição de capítulos ou pela permissão para que usássemos dados, ilustrações ou quadros. Agradecemos aos *fellows* do Programa de Medicina Neonatal em Harvard e do Programa de Neonatologia do Baylor College of Medicine pelo árduo trabalho, assistindo recém-nascidos e suas famílias, e por testarem em campo as condutas discutidas no *Manual*. Somos gratos a Mica Astion e LaToya Graves, pelo trabalho de secretariado e auxílio administrativo, sem os quais esta tarefa teria sido impossível. Também agradecemos a Ryan Shaw, Alicia Jackson e Sonya Seigafuse, da Lippincott Williams and Wilkins, pela valiosa ajuda.

Dedicamos este livro a Mary Ellen Avery, pelas contribuições à assistência neonatal no mundo inteiro e pelo apoio pessoal e conselhos oferecidos a inúmeros médicos, incluindo os organizadores deste texto. Manifestamos igualmente nossa gratidão aos enfermeiros, residentes, pais e bebês que nos servem de inspiração e parâmetro para avaliar a utilidade das informações contidas neste *Manual*.

John P. Cloherty, MD
Eric C. Eichenwald, MD
Ann R. Stark, MD

CONTEÚDO

AVALIAÇÃO FETAL E DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

1

Louise E. Wilkins-Haug e Linda J. Heffner

I. A **AVALIAÇÃO DA IDADE GESTACIONAL** é importante tanto para o obstetra quanto para o pediatra e deve ser realizada com razoável grau de precisão. Intervenções obstétricas eletivas como a biopsia de vilo corial (BVC) e amniocentese devem ser programadas de maneira apropriada. Quando um parto prematuro é inevitável, a idade gestacional é importante em termos do prognóstico, do manejo do parto e do nascimento e do plano de tratamento neonatal inicial.

A. A **estimativa clínica** da idade gestacional geralmente é realizada com base no primeiro dia do último período menstrual. Acompanhada pelo exame físico, a ausculta das bulhas cardíacas fetais e a percepção materna dos movimentos fetais também podem ser úteis.

B. **Estimativa ultra-sonográfica** da idade gestacional. Durante o primeiro trimestre, o comprimento craniocaudal fetal prediz a idade gestacional com acurácia. Espera-se que a estimativa da idade gestacional segundo o comprimento craniocaudal esteja dentro de 7 dias da idade gestacional verdadeira. Durante o segundo e terceiro trimestres, as medições do diâmetro biparietal (DBP) e do comprimento do fêmur fetal oferecem melhores estimativas da idade gestacional. Critérios rígidos para medir as imagens transversais através da cabeça fetal garantem a acurácia. Não obstante, em virtude da variabilidade biológica normal, a acurácia da idade gestacional estimada pelo DBP diminui conforme a idade gestacional aumenta. Para medições realizadas entre 14 e 20 semanas de gestação, a variação é de até 11 dias; entre 20 e 28 semanas, a variação pode alcançar 14 dias; e de 29 a 40 semanas, a variação chega a 21 dias. O comprimento do fêmur fetal calcificado freqüentemente é medido e utilizado para validar as medições do DBP ou obter uma estimativa quando o DBP não é mensurável (p. ex., cabeça fetal encaixada profundamente) ou é impreciso (p. ex., hidrocefalia).

II. O **DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DAS DOENÇAS FETAIS** continua a melhorar. A origem genética ou relacionada com o desenvolvimento de muitas doenças está aparecendo, além do aumento da acurácia dos exames. Dois tipos de exames estão disponíveis: exames de triagem e procedimentos diagnósticos. Os exames de triagem, como a coleta de sangue materno ou ultra-sonografia, são seguros porém relativamente inespecíficos. Um teste de triagem sérico positivo, uma história familiar preocupante ou um exame de ultra-som duvidoso pode levar a paciente e o médico a considerar um procedimento diagnóstico. Os procedimentos diagnósticos, quando exigem a obtenção de uma amostra de material fetal, encerram algum risco para a mãe e o feto, mas podem confirmar ou excluir o distúrbio em questão.

A. A **triagem por análise do soro materno** durante a gravidez individualiza o risco de a mulher ter um feto com defeito do tubo neural (DTN) ou aneuploidia, como a trissomia do 21 (síndrome de Down) ou trissomia do 18 (síndrome de Edwards).

1. A medição da **alfa-fetoproteína sérica materna (AFPSM)** entre 15 e 22 semanas de gestação serve de triagem para os DTN. Elevação da AFPSM acima de 2,5 vezes a mediana para a idade gestacional ocorre em 70 a 85% dos fetos com espinha bífida aberta e 95% daqueles com anencefalia. Em metade das mulheres com níveis elevados, a ultra-sonografia detecta outra causa, mais comumente um erro na estimativa da idade gestacional. A ultra-sonografia muitas vezes detecta um DTN, se estiver presente.
2. **AFPSM/painel tríplice/painel quádruplo.** Baixos níveis de AFPSM estão associados a anormalidades cromossômicas. Níveis alterados de gonadotropina coriônica humana (hCG), estriol não-conjugado (UE3) e inibina também estão associados a anormalidades cromossômicas. Em média, durante uma gravidez com feto com trissomia do 21, os níveis de hCG são mais altos que o esperado e os níveis de UE3, reduzidos. Um painel sérico em combinação com a idade materna estima o risco de trissomia do 21 para uma determinada mulher. Para mulheres abaixo de 35 anos, 5% apresentam triagem sérica positiva, mas a maioria (98%) não terá um feto com aneuploidia. Contudo, apenas cerca de 70% dos fetos com trissomia do 21 terão triagem tríplice materna (AFPSM, hCG, UE3) "positiva" em comparação com 80% para a triagem quádrupla positiva (AFPSM, hCG, UE3, inibina).
3. **Triagem sérica no primeiro trimestre.** Os níveis maternos de duas substâncias, proteína A plasmática associada à gravidez (PAPP-A) e hCG (livre ou total), estão alterados nas gestações com um concepto aneuplóide, especialmente a trissomia do 21. À semelhança da triagem sérica no segundo trimestre, tais valores podem individualizar o risco da gravidez de uma mulher ser complicada por aneuploidia. Entretanto, é preciso realizar esses testes no início da gestação (idealmente com 9–10 semanas), e ainda que sejam anormais, eles detectam menos de metade dos fetos com trissomia do 21.

4. **Triagem da translucência nucal no primeiro trimestre.** A avaliação ultra-sonográfica do líquido acumulado na nuca do feto é um marcador sensível de aneuploidia. Com atenção à otimização da imagem e controle de qualidade, os estudos indicam detecção de 70 a 80% dos casos de aneuploidia nas gestações com translucência nucal aumentada na ultra-sonografia. Ademais, muitos fetos com anormalidades estruturais como defeitos cardíacos também terão translucência nucal elevada.
5. **Triagem combinada no primeiro trimestre.** A combinação de dois marcadores séricos maternos com a medição da translucência nucal, além da idade materna, detecta 80% dos fetos com trissomia do 21 com baixa taxa de triagem positiva (5% nas mulheres abaixo de 35 anos). Outros métodos de triagem no primeiro e segundo trimestres que utilizam uma série de marcadores séricos maternos e achados ultra-sonográficos estão sendo investigados.

B. Nas mulheres com **história familiar positiva para uma doença genética**, um teste de triagem positivo ou características de risco na ultra-sonografia, os exames diagnósticos são considerados. Quando uma malformação significativa ou doença genética é diagnosticada *in utero*, a informação oferece ao obstetra e ao pediatra tempo para esclarecer os pais, discutir as opções e estabelecer um plano terapêutico neonatal inicial antes de o bebê nascer. Em alguns casos, o tratamento pode ser iniciado *in utero* (veja o Cap. 8).

1. **Biopsia de vilo corial (BVC).** Sob orientação ultra-sonográfica, obtém-se uma amostra do tecido placentário através de um cateter introduzido por via transcervical ou transabdominal. Realizada a partir de 10 semanas de gestação, a BVC fornece a detecção mais precoce possível de um feto geneticamente anormal através da análise das células trofoblásticas. Também pode-se usar a BVC transabdominal até no terceiro trimestre quando o líquido amniótico não está disponível ou não é possível coletar sangue fetal. Avanços técnicos no equipamento de ultra-som e no procedimento de BVC trouxeram a taxa de perda da gravidez para muito perto da taxa de perda após amniocentese no segundo trimestre, 0,5 a 1%. As complicações possíveis da amniocentese e da BVC são similares. A BVC, se realizada antes de 10 semanas de gestação, pode estar associada a risco mais alto de defeitos reducionais dos membros fetais e malformações oromandibulares.
   a. Preparações diretas de citotrofoblastos em rápida divisão são possíveis, tornando um cariótipo completo disponível em 2 dias. Embora as preparações diretas minorem a contaminação por células maternas, a maioria dos centros também analisa células trofoblásticas cultivadas, que são embriologicamente mais próximas do feto. Esse procedimento leva mais 8 a 12 dias.
   b. Em aproximadamente 2% das amostras de BVC identificam-se células com cariótipos normal e anormal. Como as células adquiridas por BVC refletem a constituição placentária, nesses casos a conduta típica é realizar a amniocentese em seguida para analisar as células fetais. Um terço dos mosaicismos na BVC é confirmado no feto através da amniocentese.
2. **Amniocentese.** O líquido amniótico é removido da área em torno do feto através de uma agulha guiada por imagens ultra-sonográficas. O líquido amniótico removido (~20 mL) é reposto pelo feto dentro de 24 horas. A amniocentese pode ser realizada tecnicamente a partir de 10 a 14 semanas de gestação, porém a amniocentese precoce (< 13 semanas) está associada a uma taxa de perda gestacional de 1 a 2%, e a maior incidência de pé torto. A perda da gravidez após amniocentese no segundo trimestre (16–20 semanas) orientada por ultra-som ocorre em 0,5 a 1% dos casos na maioria dos centros, portanto o procedimento costuma ser realizado no segundo trimestre.
   a. No **líquido amniótico** pode-se analisar uma série de compostos, incluindo alfa-fetoproteína (AFP), acetilcolinesterase (AChE), bilirrubina e surfactante pulmonar. Níveis de AFP elevados juntamente com a presença de AChE identificam os DTN com sensibilidade superior a 98%, quando a amostra de líquido não está contaminada por sangue fetal. Os níveis de AFP também estão elevados quando o feto apresenta defeitos da parede abdominal, nefrose congênita ou atresias intestinais. Nos casos de **hemólise isoimune**, níveis aumentados de bilirrubina no líquido amniótico refletem destruição dos eritrócitos. A bilirrubina no líquido amniótico proporcional ao grau de hemólise depende da idade gestacional e pode ser utilizada para predizer o bem-estar fetal (curva de Liley). Pode-se medir o surfactante pulmonar uma vez ou seqüencialmente para avaliar a maturidade dos pulmões fetais (veja o Cap. 24).
   b. **Células fetais** podem ser extraídas da amostra de líquido e analisadas quanto à constituição cromossômica e genética.
      i. Dentre as amniocenteses no segundo trimestre, 73% das anormalidades clinicamente significativas do cariótipo relacionam-se com um de cinco cromossomos: 13, 18, 21, X ou Y. Eles são rapidamente detectáveis por meio de FISH, com sensibilidades na faixa de 90%.
      ii. A **análise do DNA** é diagnóstica para um número crescente de doenças.
         a) Para as doenças genéticas nas quais a seqüência do DNA ainda não foi determinada, **exames indiretos do DNA** empregam o polimorfismo do tamanho de fragmentos de restrição (RFLP) para análise de ligações genéticas dos indivíduos afetados e seus familiares. Tanto a ocorrência de *crossing-over* entre o gene em questão quanto a sonda de RFLP e a necessidade de múltiplos membros informativos de uma mesma família limitam o número de diagnósticos genéticos que podem ser definidos dessa forma.

b) Podem-se utilizar **metodologias diretas do DNA** quando a seqüência gênica implicada na doença em questão é conhecida. Os distúrbios secundários à deleção do DNA (p. ex., α-talassemia, distrofias musculares de Duchenne e Becker, fibrose cística e deficiência de hormônio do crescimento) são detectáveis pelo tamanho alterado dos fragmentos de DNA produzidos após reação em cadeia da polimerase (PCR). A detecção direta de uma mutação do DNA também é possível por análise de oligonucleotídeos alelo-específicos (ASO). Se o DNA amplificado por PCR não tiver seu tamanho alterado por deleção ou inserção, o reconhecimento de uma seqüência do DNA mutada pode ocorrer por hibridização com o alelo mutante conhecido. A análise de ASO permite o diagnóstico direto por DNA da doença de Tay-Sachs, α- e β-talassemia, fibrose cística e fenilcetonúria.

iii. O **seqüenciamento do DNA** para muitos distúrbios genéticos revelou que uma variedade de mutações gênicas diferentes pode resultar na mesma doença clínica. Por exemplo, a fibrose cística pode originar-se de mais de 1.000 mutações distintas. Portanto, para qualquer doença específica, o diagnóstico pré-natal por testes do DNA pode exigir métodos diretos e indiretos.

3. A **coleta percutânea de sangue umbilical (CPSU)** é realizada sob orientação ultra-sonográfica desde o segundo trimestre até o termo. A CPSU fornece amostras diagnósticas para exames citogenéticos, hematológicos, imunológicos ou do DNA; também oferece acesso para tratamento *in utero*. Uma placenta anterior facilita a obtenção da amostra próximo ao ponto de inserção do cordão na placenta. A sedação fetal em geral é desnecessária. A CPSU encerra risco de 1 a 2% de perda fetal, além das complicações que podem levar a parto pré-termo em outros 5%.

4. **Biopsia pré-implantação.** No início da gestação (no estágio de oito células em seres humanos), pode-se remover uma ou duas células sem dano conhecido para o embrião. Nas mulheres que estão sob risco de distúrbios recessivos ligados ao X, a determinação dos embriões contendo XX por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) permite a transferência apenas de embriões femininos através da reprodução assistida. De modo semelhante, as mulheres sob risco aumentado de concepção cromossomicamente anormal podem beneficiar-se da biopsia pré-implantação. Nas mulheres com idade materna avançada ou quando um membro de um casal possui translocação balanceada, somente os embriões com triagem negativa para a anormalidade cromossômica em questão são transferidos. As dificuldades permanecem quando mais células são necessárias para diagnósticos moleculares. Uma técnica alternativa é a análise do segundo corpo polar, que contém material genético idêntico ao do ovo.

5. **DNA fetal livre na circulação materna.** Embora as células fetais na circulação materna possam ser separadas e analisadas para identificar anormalidades cromossômicas, os números limitados impedem o uso dessa técnica em escala clínica. O desenvolvimento de um método não-invasivo de diagnóstico pré-natal é ideal porque eliminaria a perda em potencial relacionada com o procedimento de uma gravidez normal. A análise do DNA fetal livre, que está presente em grandes quantidades na circulação materna, provavelmente será benéfica.

III. **O TAMANHO FETAL E AS ANORMALIDADES DA TAXA DE CRESCIMENTO** podem ter implicações significativas para o diagnóstico pré-natal e a assistência (veja o Cap. 3). A avaliação fetal apropriada é importante para estabelecer um diagnóstico e um plano terapêutico perinatal.

A. O **crescimento intra-uterino restrito (CIUR)** pode advir de distúrbios no ambiente fetal (p. ex., deficiência crônica de oxigênio ou nutrientes ou de ambos) ou de problemas intrínsecos ao feto. É importante identificar os fetos constitucionalmente normais que estão afetados, de modo que o tratamento apropriado seja instituído tão logo possível. Como seu risco de morte é aumentado várias vezes antes e durante o parto, os fetos com CIUR podem necessitar de intervenção pré-termo para alcançar taxas de sobrevida mais altas. Após o nascimento, esses recém-nascidos estão sob risco aumentado de complicações imediatas, como hipoglicemia e hemorragia pulmonar, portanto eles devem nascer em um hospital com recursos adequados.

As **causas intrínsecas** de CIUR incluem anormalidades cromossômicas (como as trissomias) e malformações e infecções congênitas (p. ex., citomegalovírus ou rubéola). O diagnóstico pré-natal de fetos malformados ou infectados é importante, pois possibilita intervenções apropriadas. O conhecimento antecipado de que um feto tem malformação (p. ex., anencefalia) ou anormalidade cromossômica (p. ex., trissomia do 18) prejudicial à vida permite o aconselhamento dos pais antes do nascimento da criança e pode influenciar o manejo do parto e do nascimento.

1. **Definição de CIUR.** Não existe consenso sobre a definição de CIUR. Em termos estritos, todo feto que não atinge seu potencial de crescimento intra-uterino está incluído. Historicamente, os fetos com peso inferior ao percentil 10 para a idade gestacional ou mais de dois desvios–padrão abaixo da média para a idade gestacional eram classificados como tendo CIUR. Contudo, muitos desses fetos são apenas constitucionalmente pequenos. Consideramos todos os fetos abaixo do percentil 10 para a idade gestacional como pequenos para a idade gestacional e restringimos o uso do termo CIUR para aqueles fetos que apresentam evidências corroborativas.

2. **Diagnóstico de CIUR.** Os diagnósticos clínicos detectam não mais do que metade dos fetos com restrição do crescimento; a ultra-sonografia é bem mais sensível. Pode-se diagnosticar o CIUR em apenas um ultra-som quando o feto abaixo do percentil 10 demonstra sinais corroborativos de comprome-

timento do ambiente intra-uterino, como oligoidrâmnio ou relação cabeça/abdome elevada, ou quando a gestação é complicada por fatores de risco maternos como hipertensão. Exames seriados documentando a ausência ou deficiência do crescimento intra-uterino, independentemente do percentil do peso, também indicam CIUR. Os perfis de crescimento compostos extraídos de uma variedade de medições e repetidos em série fornecem a sensibilidade e a especificidade mais altas no diagnóstico de CIUR.

B. Macrossomia. Os fetos macrossômicos (> 4.000 g) estão sob risco aumentado de distocia de ombro e tocotraumatismo. Distúrbios como diabetes materno, gravidez pós-termo e obesidade materna estão associados a maior incidência de macrossomia. Infelizmente, os esforços para empregar inúmeras medições e fórmulas obtiveram sucesso apenas modesto na predição do distúrbio.

IV. A **MATURIDADE FUNCIONAL DOS PULMÕES** é uma das variáveis mais cruciais na determinação da sobrevida neonatal no feto de resto normal. Podem-se realizar diversos exames no líquido amniótico especificamente para determinar a maturidade pulmonar (veja o Cap. 24).

V. AVALIAÇÃO DO BEM-ESTAR FETAL. O comprometimento agudo é detectado por exames que avaliam a função fetal. Alguns são realizados antes do parto, enquanto outros são usados para monitorar o feto durante o trabalho de parto.

A. Os **exames anteparto** geralmente baseiam-se em testes biofísicos, que exigem um certo grau de maturidade neurofisiológica fetal. Os exames a seguir não são utilizados antes do terceiro trimestre; os fetos podem não responder de maneira apropriada no início da gestação.

1. A **monitoração dos movimentos fetais** é o método mais simples de avaliação fetal. A mãe permanece deitada tranqüilamente por uma hora e registra cada movimento fetal percebido. Embora ela possa não perceber todos os movimentos fetais que seriam notados por observação ultra-sonográfica, ela registrará movimentos suficientes para obter dados significativos.

   Os fetos normalmente têm ciclos de sono–vigília, e as mães costumam perceber uma variação diurna na atividade fetal. Os períodos ativos duram em média 30 a 40 minutos. Períodos de inatividade > 1 hora são incomuns em fetos sadios e devem alertar o médico para a possibilidade de comprometimento fetal.

2. O **teste sem estresse (TSE)** é um método fidedigno de avaliação fetal. É de simples execução, relativamente rápido e não-invasivo, sem desconforto ou risco para a mãe ou o feto.

   O TSE baseia-se no princípio de que a atividade fetal resulta em aceleração reflexa na freqüência cardíaca. A maturidade fetal exigida é tipicamente alcançada por volta de 32 semanas de gestação. A ausência dessas acelerações em um feto que as demonstrava previamente pode indicar que a hipoxia deprimiu o sistema nervoso central o suficiente para inativar o reflexo cardíaco.

   O teste é realizado por monitoração da freqüência cardíaca fetal (FCF) através de equipamento de ultra-sonografia com Doppler ou de eletrodos na superfície cutânea no abdome materno. A atividade uterina é registrada simultaneamente através de um tocodinamômetro, por profissionais treinados ou pelo relato da paciente. O resultado do teste pode ser reativo, não-reativo ou inadequado. Os critérios para um teste reativo são: (i) freqüência cardíaca entre 110 e 160, (ii) variabilidade batimento a batimento normal (5 batimentos/minuto) e (iii) duas acelerações de pelo menos 15 batimentos/minuto durante no mínimo 15 segundos cada uma dentro de um período de 20 minutos. Um teste não-reativo não satisfaz os três critérios. Se não for possível obter um traçado adequado da freqüência cardíaca fetal por alguma razão, o teste é considerado inadequado.

   As estatísticas mostram que um resultado reativo é tranqüilizador, sendo o risco de morte fetal na semana seguinte ao teste de aproximadamente 3 em 1.000. Um teste não-reativo geralmente é repetido mais tarde no mesmo dia ou seguido por outro exame do bem-estar fetal.

3. O **teste com estresse de contração (TEC)** pode ser utilizado para garantir ou confirmar os resultados do TSE quando este é não-reativo ou inadequado.

   O TEC baseia-se na idéia de que as contrações uterinas podem comprometer um feto não-sadio. A pressão gerada durante as contrações reduz ou elimina brevemente a perfusão do espaço interviloso. Uma unidade fetoplacentária sadia possui reserva suficiente para tolerar essa breve redução da oferta de oxigênio. Sob condições patológicas, contudo, a reserva respiratória pode estar tão comprometida que a redução do oxigênio leva a hipoxia fetal. Sob condições hipóxicas, a FCF diminui de maneira característica em relação à contração. A FCF começa a desacelerar 15 a 30 segundos após o início da contração, atinge seu nadir após o pico da contração e não retorna à linha de base até o fim da contração. Esse padrão da freqüência cardíaca é conhecido como *desaceleração tardia* devido à sua relação com a contração uterina. Os sinônimos são desaceleração do tipo II ou desaceleração da insuficiência uteroplacentária.

   Assim como o TSE, o TEC monitora a FCF e as contrações uterinas. O TEC é considerado completo se as contrações uterinas tiverem ocorrido espontaneamente dentro de 30 minutos, tiverem durado cada uma 40 a 60 segundos e ocorrido à freqüência de três por intervalo de 10 minutos. Se não houver contrações espontâneas, elas podem ser induzidas por ocitocina intravenosa, quando então o procedimento é chamado de teste com *provocação de ocitocina.*

   O TEC é positivo se forem vistas desacelerações tardias consistentemente em associação às contrações. O TEC é negativo se pelo menos três contrações, cada uma com duração mínima de 40 segundos,

ocorrerem dentro de um período de 10 minutos sem desacelerações tardias associadas. O TEC é suspeito se houver desacelerações tardias eventuais ou inconsistentes. Se as contrações ocorrerem com freqüência superior a cada 2 minutos ou durarem mais de 90 segundos, o teste é considerado hiperestimulado e não pode se interpretado. Um teste insatisfatório é aquele em que as contrações não podem ser estimuladas ou um traçado satisfatório da freqüência cardíaca fetal não pode ser obtido.

Um TEC negativo é ainda mais tranqüilizador do que um TSE reativo, sendo que a chance de morte fetal dentro de uma semana após um TEC negativo é de aproximadamente 0,4 por 1.000. No entanto, se um TEC positivo suceder um TSE não-reativo, o risco de parte de natimorto é de 88 por 1.000, e o risco de mortalidade neonatal também é de 88 por 1.000. Estatisticamente, cerca de um terço das pacientes com TEC positivo precisará de parto cesáreo em conseqüência de desacelerações tardias persistentes durante o trabalho de parto.

4. O **perfil biofísico** combina o TSE com outros parâmetros determinados pelo ultra-som em tempo real. Atribui-se um escore de 0 ou 2 para a ausência ou presença de cada um dos seguintes elementos: TSE reativo, volume adequado de líquido amniótico, movimentos respiratórios fetais, atividade fetal e tônus musculoesquelético fetal normal. O escore total determina a conduta. Resultados tranqüilizadores (8–10) são repetidos a intervalos semanais, enquanto resultados preocupantes (4–6) o são mais tarde no mesmo dia. Escores muito baixos (0–2) geralmente indicam o parto. A probabilidade de que um feto morra *in utero* dentro de 1 semana após um teste tranqüilizador é aproximadamente igual ao de um TEC negativo, ou seja, 0,6 a 0,7 por 1.000.
5. A ultra-sonografia com Doppler do **fluxo sanguíneo arterial umbilical fetal** é uma técnica não-invasiva para avaliar a resistência a jusante (placentária). As placentas disfuncionantes com vasoespasmo ou infarto extenso apresentam resistência elevada ao fluxo, o que é particularmente perceptível na diástole fetal. A velocimetria por Doppler do fluxo na artéria umbilical pode ser usada como parte da vigilância fetal com base nas características do desvio da freqüência sistólica máxima (S) e do desvio da freqüência diastólica final (D). Os dois índices do fluxo comumente usados são a relação sistólica/diastólica (S/D) e o índice de resistência (S-D/S). Mostrou-se que as medições da velocimetria por Doppler da artéria umbilical melhoram o desfecho perinatal apenas nas gestações com diagnóstico presuntivo de CIUR e não devem ser utilizadas como teste de triagem na população obstétrica geral. Um fluxo diastólico final ausente ou revertido é visto nos casos mais extremos de CIUR e está associado a alta taxa de mortalidade. O uso das medições da velocimetria por Doppler da artéria umbilical, juntamente com outros exames do bem-estar fetal, pode reduzir a mortalidade perinatal no CIUR em quase 40%. As medições por Doppler da **artéria cerebral média** também podem ser empregadas na avaliação do feto que está sob risco de CIUR e anemia.

B. A **avaliação intraparto do bem-estar fetal** é importante no manejo do trabalho de parto.

1. A **monitoração fetal eletrônica contínua** é amplamente usada a despeito do fato de não ter se mostrado capaz de reduzir a mortalidade ou asfixia perinatal em comparação com a ausculta por profissionais treinados, mas aumentou a incidência de parto operatório. Quando utilizada, os monitores registram simultaneamente a FCF e a atividade uterina para avaliação contínua.
   a. A **freqüência cardíaca fetal (FCF)** pode ser monitorada de três maneiras diferentes. Os métodos não-invasivos são a monitoração ultra-sonográfica e a monitoração por eletrodos de superfície sobre o abdome materno. O método mais preciso porém invasivo é a introdução de um pequeno eletrodo na pele da parte fetal em apresentação para registrar o eletrocardiograma fetal diretamente. A instalação do eletrodo exige ruptura das membranas fetais. Quando instalado adequadamente, o eletrodo está associado a risco muito baixo de lesão fetal. Cerca de 4% dos fetos monitorados apresentam infecção leve no local do eletrodo, e a maioria responde à limpeza local.
   b. A **atividade uterina** também pode ser registrada de maneira indireta ou direta. Pode-se fixar um tocodinamômetro ao abdome materno para registrar o momento e a duração das contrações, bem como sua intensidade relativa aproximada. Quando uma avaliação mais precisa é necessária, introduz-se um cateter de pressão intra-uterina após ruptura das membranas fetais para registrar direta e quantitativamente a pressão das contrações. A monitoração invasiva está associada a aumento da incidência de corioamnionite e infecção materna puerperal.
   c. Os **parâmetros da monitoração fetal** que são avaliados incluem o que se segue:
      i. A **freqüência cardíaca básica** situa-se normalmente entre 110 e 160 batimentos/minuto. A linha de base do traçado deve ser evidente por no mínimo 2 minutos em qualquer segmento de 10 minutos e não incluir alterações episódicas, períodos de variabilidade intensa da FCF ou segmentos da linha de base que difiram em mais de 25 bpm. A bradicardia fetal básica, definida como FCF < 110 bpm, pode resultar de bloqueio atrioventricular congênito associado a malformação cardíaca congênita ou lúpus eritematoso sistêmico materno. A taquicardia básica, definida como FCF > 160 bpm, pode advir de arritmia fetal, hipertireoidismo, febre materna ou corioamnionite.
      ii. A **variabilidade batimento a batimento** é registrada a partir do cálculo de cada intervalo RR. O sistema nervoso autônomo de um feto a termo sadio acordado varia constantemente a freqüência cardíaca batimento a batimento em aproximadamente 5 a 25 batimentos/minuto.

Variabilidade batimento a batimento reduzida pode resultar de depressão do sistema nervoso central fetal devida a imaturidade fetal, hipoxia, sono fetal ou determinados medicamentos maternos, como narcóticos, sedativos, β-bloqueadores e sulfato de magnésio intravenoso.

iii. As **acelerações** da FCF são tranqüilizadoras, como são durante um TSE.

iv. As **desacelerações** da FCF podem ser benignas ou indicar comprometimento fetal, de acordo com seu formato típico e momento de ocorrência em relação às contrações uterinas.

a) As desacelerações precoces exibem formato simétrico e refletem estreitamente as contrações uterinas quanto ao momento de início, duração e término. São benignas e geralmente mostram boa variabilidade batimento a batimento. São observadas mais comumente no trabalho de parto ativo, quando a cabeça fetal é comprimida na pelve, resultando em efeito parassimpático.

b) As desacelerações tardias são reduções visualmente evidentes da FCF em associação às contrações uterinas. O início, o nadir e a recuperação da desaceleração ocorrem, respectivamente, após o início, o auge e o término da contração. Uma queda da freqüência cardíaca de apenas 10 a 20 batimentos/minuto abaixo da linha de base (ainda que dentro da faixa de 110–160) é significativa. As desacelerações tardias originam-se de insuficiência uteroplacentária e possível hipoxia fetal. À medida que a insuficiência uteroplacentária/hipoxia se agrava, (i) a variabilidade batimento a batimento será perdida, (ii) as desacelerações durarão mais, (iii) elas começarão mais cedo após o início de uma contração, (iv) elas levarão mais tempo para retornar à linha de base e (v) a taxa de queda da freqüência cardíaca será menor. Desacelerações tardias repetidas demandam ação.

c) As desacelerações variáveis variam no seu formato e no momento de ocorrência em relação às contrações. Em geral, resultam de compressão do cordão umbilical fetal. São motivo de preocupação se forem intensas (queda da freqüência para 60 batimentos/minuto ou duração igual ou maior que 60 segundos ou ambas), associadas a variabilidade batimento a batimento fraca, ou misturadas com desacelerações tardias. A compressão do cordão umbilical secundária a um baixo volume de líquido amniótico (oligoidrâmnio) pode ser aliviada por amnioinfusão de solução salina dentro da cavidade uterina durante o parto.

2. Uma **gasometria de amostra de sangue do couro cabeludo fetal** pode ser obtida para confirmar ou excluir a suspeita de hipoxia fetal. Um pH do couro cabeludo intraparto acima de 7,20 com déficit de base < 6 mmol/L é normal. Muitos serviços obstétricos substituíram a coleta de sangue do couro cabeludo fetal por técnicas não-invasivas para avaliar o estado fetal. Acelerações da FCF em resposta à estimulação mecânica do couro cabeludo fetal ou à estimulação vibroacústica são tranqüilizadoras.

Leituras Sugeridas

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). *ACOG practice bulletin no. 62: intrapartum fetal heart rate monitoring*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2005.

Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal–fetal medicine: principles and practice*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999.

HayWWJr, Catz CS, Grave GD, et al. Fetal growth: its regulation and disorders. *Pediatrics* 1997; 99:585.

DIABETES MELLITUS

Aviva Lee-Parritz e John P. Cloherty

2A

I. **DIABETES E DESFECHO DA GRAVIDEZ.** Os avanços no tratamento do diabetes mellitus e na assistência obstétrica, como a ultra-sonografia e a medição da maturidade pulmonar fetal (MPF), reduziram a incidência de desfecho perinatal adverso em recém-nascidos de mães diabéticas (RNMD). Com assistência apropriada, as gestantes que apresentam bom controle glicêmico e doença microvascular mínima podem esperar desfechos da gravidez comparáveis aos da população geral. Mulheres com doença microvascular avançada, como hipertensão, nefropatia e retinopatia, têm um risco de 25% de parto pré-termo em virtude de piora do distúrbio materno ou de pré-eclâmpsia. A gravidez não exerce um impacto significativo na evolução do diabetes. Nas mulheres que têm doença microvascular ao engravidar, o diabetes freqüentemente se agrava, porém na maioria os níveis retornam à faixa prévia. O controle da glicemia pré-concepção pode reduzir a taxa de complicações até níveis tão baixos quanto aqueles observados na população geral.

II. **DIABETES NA GRAVIDEZ**

A. **Princípios gerais**

1. **Definição.** O diabetes que antecede a gravidez é classificado segundo a duração da doença e a presença de complicações vasculares utilizando-se a classificação de White (veja o Quadro 2A.1). O diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como intolerância a carboidratos de intensidade variável diagnosticada pela primeira vez na gravidez e acomete 3% das gestações.
2. **Epidemiologia.** Cerca de 3 a 5% das pacientes com DMG apresentam diabetes do tipo 1 ou 2 subjacente, mas a gestação é a primeira oportunidade em que elas são examinadas. Os fatores de risco do DMG incluem idade materna avançada, gestação multifetal, índice de massa corporal elevado e forte história familiar de diabetes. Certos grupos étnicos, como os norte-americanos nativos, asiáticos do sudeste e afro-americanos, estão sob risco mais alto de DMG.
3. **Fisiopatologia.** Na primeira metade da gravidez, em decorrência de náusea e vômitos, a **hipoglicemia** é mais comum que a **hiperglicemia**. A hipoglicemia, seguida por hiperglicemia devido aos hormônios contra-reguladores, pode complicar o controle do diabetes. A hiperglicemia materna leva a hiperglicemia e hiperinsulinemia fetais, que induz a hipercrescimento do feto. Gastroparesia por diabetes prolongado também pode ser um fator. Não parece haver relação direta entre hipoglicemia isolada e um desfecho perinatal adverso. Ao longo da gravidez, as **necessidades de insulina** aumentam em virtude dos hormônios placentários que antagonizam a ação da insulina. Isso é mais proeminente no segundo e terceiro trimestres e requer monitoração intensiva da glicemia e ajustes freqüentes da dose de insulina.

B. **Diagnóstico.** O DMG é tipicamente diagnosticado durante o terceiro trimestre da gestação e é classificado como controlado por dieta (classe A1 de White) ou carente de insulina (classe A2 de White).

1. **Diagnóstico diferencial**

   a. **Cetoacidose** é uma complicação incomum durante a gravidez. Contudo, encerra um risco de morte fetal de 50%, especialmente se ocorrer antes do terceiro trimestre. Pode apresentar-se até mesmo no contexto de hiperglicemia leve (200 mg/dL) e deve ser excluída em toda paciente que manifestar hiperglicemia ou sintomas compatíveis com cetoacidose.

   b. O **parto de natimorto** continua a ser uma complicação incomum do diabetes na gestação. Está associado mais freqüentemente a controle glicêmico precário, anomalias fetais, vasculopatia grave e crescimento intra-uterino restrito (CIUR), bem como a pré-eclâmpsia grave. A distocia de ombro que não possa ser resolvida também pode resultar em morte fetal.

   c. **Poliidrâmnio** não é um achado incomum nas gestações complicadas por diabetes. Pode ser secundário a diurese osmótica pela hiperglicemia fetal. Na presença de poliidrâmnio, é necessário excluir outras etiologias, como anomalias estruturais (p. ex., atresia esofágica), através de exame ultra-sonográfico cuidadoso.

   d. **Vasculopatia materna grave,** especialmente nefropatia e hipertensão arterial, está associada a insuficiência uteroplacentária, a qual pode acarretar CIUR, intolerância fetal ao parto e complicações neonatais.

III. **MANEJO DO DIABETES DURANTE A GESTAÇÃO**

A. **Princípios gerais.** O tratamento do diabetes tipo 1 ou 2 durante a gravidez começa antes da concepção. Um controle glicêmico rigoroso é fundamental durante o período periconcepção e ao longo de toda a gra-

QUADRO 2A.1 Classificação de White do Diabetes Materno (Revisada)

Diabetes gestacional (DG):	Diabetes cuja presença era desconhecida antes da gravidez
	Teste de tolerância à glicose anormal na gravidez
DG dieta	Euglicemia mantida apenas com dieta
DG insulina	A dieta sozinha é insuficiente; necessidade de insulina
Classe A:	Diabetes químico; intolerância à glicose antes da gravidez; tratado apenas por dieta; raramente vista
	Pré-diabetes; história de bebês grandes > 4 kg ou natimortos inexplicados após 28 semanas
Classe B:	Insulino-dependente; início após 20 anos de idade; duração < 10 anos
Classe C:	C_1: Início aos 10–19 anos de idade C_2: Duração de 10–19 anos
Classe D:	D_1: Início antes de 10 anos de idade
	D_2: Duração de 20 anos
	D_3: Calcificação dos vasos das pernas (doença macrovascular)
	D_4: Retinopatia benigna (doença microvascular)
	D_5: Hipertensão (não pré-eclâmpsia)
Classe F:	Nefropatia com proteinúria > 500 mg por dia
Classe R:	Retinopatia proliferativa ou hemorragia vítrea
Classe RF:	Critérios para as classes R e F coexistem
Classe G:	Muitos fracassos reprodutivos
Classe H:	Evidências clínicas de cardiopatia arteriosclerótica
Classe T:	Transplante renal prévio

Nota: Todas as classes abaixo de A necessitam de insulina. As classes R, F, RF, H e T não têm critérios para idade de início ou duração da doença, mas geralmente ocorrem no diabetes prolongado.
Modificado de Hare JW. Gestational diabetes. In: *Diabetes complicating pregnancy: the Joslin clinic method.* New York: Alan R. Liss, 1989.

videz. Esse controle exige assistência coordenada entre endocrinologistas, especialistas em medicina maternofetal, enfermeiros treinados em educação em diabetes e nutricionistas. Mostrou-se que o controle pré-concepção da glicemia reduz o risco de anomalias congênitas para um nível próximo ao da população geral. Contudo, < 30% das gestações são planejadas. Os médicos devem falar sobre planejamento da gravidez ou recomendar contracepção a todas as mulheres diabéticas em idade fértil até que o controle glicêmico seja otimizado.

B. Diagnóstico. A maioria das mulheres é submetida à triagem de DMG entre 24 e 28 semanas de gestação por um teste de provocação com 50 g de glicose durante 1 hora. O resultado é positivo se a glicemia for igual ou maior que 140 mg/dL. O diagnóstico de DMG é definido por dois ou mais valores elevados no teste de tolerância à 100 g de glicose oral. O DMG incontrolado pode causar macrossomia fetal e o risco concomitante de lesão fetal no parto. O DMG compartilha muitas características com o diabetes tipo 2. As mulheres diagnosticadas com DMG correm um risco de 50% de apresentar diabetes tipo 2 franco ao longo da vida.

1. Exames (primeiro trimestre)

- **a.** A **medição da hemoglobina glicosilada** no primeiro trimestre oferece uma avaliação do risco de anomalias congênitas ao refletir as concentrações de glicose no ambiente durante o período de organogênese.
- **b.** A **definição precisa da idade gestacional** é obtida pela ultra-sonografia.
- **c.** O **exame oftalmológico** é imprescindível, porque a retinopatia pode agravar-se em decorrência da normalização rápida da glicemia no primeiro trimestre. As mulheres com retinopatia necessitam de exames periódicos durante toda a gestação, e elas são candidatas à fotocoagulação com *laser*, quando indicada.

d. A **função renal** é avaliada por coleta da urina de 24 horas a fim de medir a excreção de proteína e a depuração de creatinina. As pacientes com diagnóstico recente de diabetes podem ter uma triagem inicial da função renal pela microalbumina urinária, seguida por coleta de 24 horas se o resultado for anormal.
e. A **função tireóidea** deve ser avaliada.

2. **Exames (segundo trimestre)**
a. A **triagem sérica materna** para defeitos do tubo neural e síndrome de Down é realizada entre 15 e 19 semanas de gestação. (A triagem sérica e a medição da translucência nucal para a síndrome de Down também podem ser realizadas no primeiro trimestre.)
b. Todas as pacientes são submetidas a um **inventário ultra-sonográfico** minucioso, incluindo ecocardiograma fetal para anomalias estruturais.
c. Às mulheres acima de 35 anos de idade ou com outros fatores de risco para aneuploidia fetal oferece-se uma **biopsia de vilo corial** ou **amniocentese** para obter o cariótipo.

3. **Exames (terceiro trimestre)**
a. **Exames de ultra-sonografia** são realizados periodicamente durante o terceiro trimestre a fim de medir o crescimento fetal.
b. A **vigilância fetal semanal** por meio do teste sem estresse ou do perfil biofísico é instituída entre 28 e 32 semanas de gestação, de acordo com o controle glicêmico e outras complicações (veja o Cap. 1).

C. Tratamento.
O **controle glicêmico** rigoroso é alcançado por meio de modificação nutricional e terapia com insulina, perseguindo-se as metas tradicionais de glicemia em jejum < 95 mg/dL e valores pós-prandiais < 140 mg/dL após 1 hora e 120 mg/dL após 2 horas. Dados recentes sugerem que em mulheres grávidas a euglicemia pode ser ainda mais baixa, com níveis glicêmicos em jejum na faixa de 60 mg/dL e níveis pós-prandiais < 105 mg/dL. Além disso, mostrou-se que o hipoglicemiante oral gliburida é eficaz no tratamento do DMG, mas ainda não foi testado no diabetes pré-gestacional.

IV. PARTO E NASCIMENTO NO DIABETES

A. Princípios gerais. O **risco de parto pré-termo** não está aumentado em pacientes com diabetes, porém o risco de parto pré-termo iatrogênico é mais alto nas pacientes com doença microvascular em decorrência de CIUR, exames fetais não tranqüilizadores e hipertensão materna. A administração antenatal de corticosteróides para promover a MPF deve ser realizada para as indicações obstétricas habituais. Os corticosteróides podem causar hiperglicemia temporária; portanto, pode ser necessário tratar as pacientes com infusões contínuas de insulina intravenosa (IV) até que o efeito dos esteróides termine. O **parto é planejado** para 39 ou 40 semanas, a menos que outras complicações da gestação determinem antecipação. Um parto eletivo após 39 semanas não precisa de avaliação da MPF. Um parto que não seja de emergência antes de 39 semanas requer documentação da MPF através de uma relação lecitina/esfingomielina (L/E) maior que 3,5:1, Amniostat positivo (fosfatidilglicerol presente), fosfatidilcolina saturada (FCS) maior que 1.000 μg/dL ou MPF madura (veja o Quadro 2A.2 e a Fig. 2A.1). Um parto de emergência deve ser realizado sem verificação da MPF. A **via do parto** é determinada por peso fetal estimado ao ultra-som, condições maternas e fetais e história obstétrica prévia. O peso estimado ao ultra-som para o qual recomenda-se o parto cesáreo eletivo é uma questão controversa.

B. Tratamento. A **glicemia** é controlada estritamente durante o trabalho de parto e o nascimento. Caso se planeje induzir o parto, as pacientes são instruídas a receber metade da sua dose habitual de insulina de ação

QUADRO 2A.2 **Relação Lecitina/Esfingomielina, Nível de Fosfatidilcolina Saturada e Síndrome de Desconforto Respiratório em Recém-nascidos de Mães Diabéticas no Boston Hospital for Women Durante 1977–1980**

Nível de FCS (mg/dL)	Relação L/E < 2,0:1,0	Relação L/E 2,0–3,4:1	Relação L/E ≥ 3,5:1,0	SDR leve, moderada ou grave/total
Não realizado	0/1	0/12	0/13	0/26 (0%)
≤ 500	6/6	1/9	1/2	8/17 (47%)
501–1.000	0/2	3/20	1/15	4/37 (11%)
> 1.000	0/0	2/22	0/142	2/164 (1,2%)
Total (SDR)	6/9 (67%)	6/63 (10%)	2/172 (1,2%)	14/244 (5,7%)

FCS = fosfatidilcolina saturada; L/E = lecitina/esfingomielina; SDR = síndrome de desconforto respiratório.

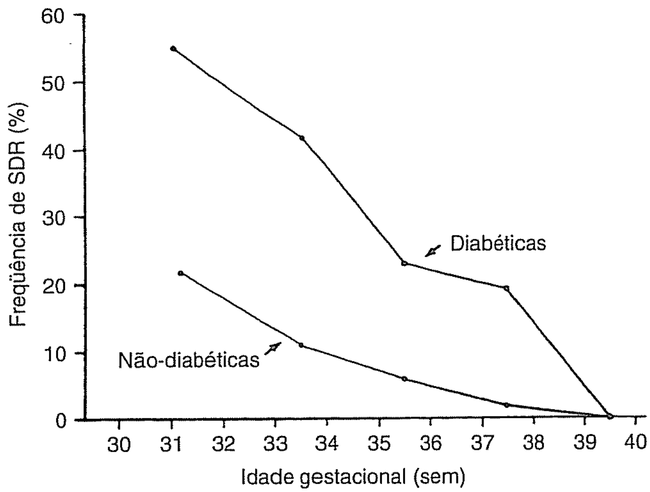


Fig. 2A.1 Freqüência da síndrome de desconforto respiratório (SDR) *versus* idade gestacional em gestações não-diabéticas e diabéticas no Boston Hospital for Women de 1958 a 1968. (Reimpresso com permissão de Robert M. Association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome in the newborn. *N Engl J Med* 1976;294:357.)

intermediária na manhã da indução. Durante o parto espontâneo ou induzido, a glicemia é medida a cada 1 ou 2 horas. Níveis acima de 120 a 140 mg/dL são tratados com infusão IV de insulina de curta ação. A insulina IV tem ação muito curta, o que possibilita resposta rápida a alterações da glicemia. O parto ativo também pode estar associado a hipoglicemia, porque as contrações uterinas utilizam os combustíveis metabólicos circulantes. A **monitoração fetal contínua** é obrigatória durante o trabalho de parto. O parto cesáreo é realizado por indicações obstétricas. O risco de parto cesáreo devido a complicações obstétricas é de aproximadamente 50%. As pacientes com **doença microvascular avançada** estão sob risco aumentado de parto cesáreo em virtude da incidência mais alta de CIUR, pré-eclâmpsia e estado fetal não tranqüilizador. Uma história de retinopatia tratada no passado não necessariamente é indicação para parto cesáreo. As pacientes com retinopatia ativa proliferativa que esteja instável ou com hemorragia ativa podem se beneficiar de um parto cesáreo eletivo. No **puerpério**, as pacientes estão sob risco elevado de hipoglicemia, especialmente no pós-operatório com ingestão oral mínima. As pacientes com diabetes pré-gestacional também podem ter um período de "lua-de-mel" imediatamente após o parto, com intensa diminuição das necessidades de insulina que pode durar vários dias. A insulina é ajustada para aproximadamente a dose pré-gestacional. Nas mulheres com diabetes tipo 2, o uso do hipoglicemiante oral metformina é compatível com a amamentação, e é necessário continuar o tratamento com insulina em algumas pacientes.

V. AVALIAÇÃO DE RECÉM-NASCIDOS DE MÃES DIABÉTICAS (RNMD)

A. Princípios gerais. A avaliação do recém-nascido começa **antes do parto.** Se a maturidade pulmonar for incerta, pode-se obter líquido amniótico antes do parto através de amniocentese. Pode-se analisar o líquido pelo teste de agitação, relação L/E, teste da MPF ou nível de FCS (veja IV.A e o Cap. 24).

B. Tratamento

1. **Após o nascimento,** a avaliação baseia-se nos escores de Apgar para determinar a necessidade de quaisquer medidas de ressuscitamento (veja o Cap. 4). O neonato deve ser seco e colocado sob um aquecedor. As vias respiratórias são aspiradas com bulbo para remover o muco, mas o estômago não é aspirado devido ao risco de bradicardia reflexa e apnéia por estimulação faríngea nos primeiros 5 minutos de vida. Deve-se realizar um exame físico geral à procura de anomalias congênitas significativas e examinar a placenta. O nível de glicose e o pH são medidos no sangue do cordão umbilical. No berçário, instituem-se **cuidados de apoio** com reavaliação contínua do bebê. Isso inclui o provimento de calor, sucção e oxigênio quando necessário e verificação dos sinais vitais (freqüências cardíaca e respiratória, temperatura, perfusão, cor e pressão arterial). A presença de cianose deve levantar suspeita de cardiopatia, síndrome de desconforto respiratório (SDR), taquipnéia transitória do recém-nascido ou policitemia. Deve-se repetir o exame físico à procura de possíveis anomalias, dada a incidência de 6 a 9% de grandes anomalias congênitas em RNMD. Dá-se atenção especial a cérebro, coração, rins e sistema esquelético. Os relatos indicam que os RNMD apresentam risco de hipoglicemia significativa

de 47%, de hipocalcemia de 22%, de hiperbilirrubinemia de 19% e de policitemia de 34%; assim, os seguintes exames são solicitados:

Os **níveis de glicemia** são medidos 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36 e 48 horas após o nascimento. A glicemia é medida com Chemstrip B-G (Bio-Dynamics, BMC, Indianapolis, Indiana). Níveis < 40 mg/dL devem ser verificados rapidamente por um laboratório clínico ou através do instrumento Eyetone da Ames (Ames Company, Divisão do Miles Laboratories, Inc., Elkhart, Indiana). O neonato é alimentado por via oral ou recebe glicose IV com 1 hora de vida (veja VI. e o Cap. 29A). Os **níveis de hematócrito** são medidos após 1 e 24 horas (veja o Cap. 26C). Os **níveis de cálcio** são medidos se o recém-nascido tiver abalos ou estiver enfermo por alguma razão (veja VIII.A.1 e o Cap. 29). Os **níveis de bilirrubina** são analisados se o bebê parecer ictérico (veja o Cap. 18). Envidam-se todos os esforços para que os pais participem da assistência do bebê tão logo possível.

VI. HIPOGLICEMIA EM RECÉM-NASCIDOS DE MÃES DIABÉTICAS (RNMD)

A. Princípios gerais

1. **Definição.** A hipoglicemia é definida como glicemia < 40 mg/dL em qualquer neonato, independentemente da idade gestacional ou da presença ou não de sintomas. (Antigamente, usávamos um nível < 30 mg/dL para definir a hipoglicemia; veja o Cap. 29A.)
2. **Epidemiologia.** Com a definição < 30 mg/dL, a **incidência de hipoglicemia** em RNMD é de 30 a 40%. O início freqüentemente se dá dentro de 1 ou 2 horas de vida e é mais comum em bebês macrossômicos.
3. **Fisiopatologia.** A base patogênica da **hipoglicemia neonatal em RNMD** é explicada pela hipótese de hiperglicemia materna–hiperinsulinismo fetal de Pederson. A correlação entre macrossomia fetal, HbA_1 elevada no sangue materno e do cordão umbilical e hipoglicemia neonatal, bem como entre níveis elevados de peptídio C e insulina imunorreativa no sangue do cordão umbilical e hipoglicemia, sugere que o controle da glicemia materna no último trimestre pode reduzir a incidência de hipoglicemia neonatal em RNMD. As mães não devem receber altas doses de glicose antes ou durante o parto, porque isso poderia estimular uma resposta de insulina no feto hiperinsulinêmico. Tentamos manter a glicemia materna durante o parto em aproximadamente 120 mg/dL.
4. A hipoglicemia em neonatos pequenos para a idade gestacional (PIG) de mães com doença vascular pode advir de reservas inadequadas de glicogênio; também pode surgir mais tarde (p. ex., com 12–24 horas de vida). Outros fatores que podem causar hipoglicemia em RNMD são redução da secreção de catecolaminas e glucagon bem como mobilização inadequada de substratos (diminuição da produção hepática de glicose e da oxidação dos ácidos graxos).

B. Diagnóstico

1. **Apresentação clínica. Os RNMD hipoglicêmicos sintomáticos** geralmente são quietos e letárgicos em vez de nervosos. Podem surgir sintomas como apnéia, taquipnéia, dificuldade respiratória, hipotonia, choque, cianose e crises epilépticas. Se houver sintomas, o recém-nascido provavelmente está sob risco mais alto de seqüelas. A importância da hipoglicemia assintomática é incerta, mas o tratamento conservador para manter a glicemia na faixa normal (> 40 mg/dL) parece estar indicado.
2. **Exames laboratoriais.** Nosso protocolo neonatal é explicado em V.B.1. O nível de glicemia é medido mais freqüentemente se o neonato estiver sintomático ou se apresentar um nível baixo previamente. A glicemia também é medida para avaliar a resposta ao tratamento.

C. Tratamento

1. **Recém-nascidos assintomáticos com glicemia normal.** Em nosso berçário, começamos a alimentar **RNMD "sadios"** por mamadeira ou gavagem com glicose a 10% (5 mL/kg de peso corporal) com 1 hora de vida ou antes. Os neonatos com peso < 2 kg devem receber glicose parenteral desde a primeira hora de vida. Os bebês maiores podem ser alimentados de hora em hora por três ou quatro refeições até que as medições da glicemia estejam estáveis; os neonatos devem ser mudados para alimentação com fórmula láctea (67 cal/100 mL) quando o intervalo entre as refeições for de, no mínimo, 2 horas. Esse esquema previne parte da liberação de insulina que está associada à ingestão oral de glicose pura. As refeições podem então ser ministradas de 2/2 horas e depois de 3/3 horas, e à medida que o intervalo entre as refeições aumenta, o volume é aumentado. Se com 2 horas de vida a glicemia for < 40 mg/dL a despeito da alimentação, ou se a alimentação não for tolerada, o que é evidenciado pela retenção de grandes volumes no estômago, o **tratamento parenteral** é necessário.
2. **Recém-nascidos sintomáticos, com glicemia baixa após alimentação enteral, enfermos ou com peso < 2 kg.** O componente básico do tratamento é a **administração de glicose IV** através de acesso confiável. Em geral, realiza-se a administração por **cateter IV periférico.** Os acessos periféricos podem ser difíceis de instalar em RNMD obesos, e a interrupção súbita da infusão pode acarretar hipoglicemia reativa nesses neonatos hiperinsulinêmicos. Raramente, em situações de emergência, recorremos a cateteres venosos umbilicais na veia cava inferior até que um cateter periférico estável seja instalado. O tratamento específico é determinado pelo estado do recém-nascido. Se ele estiver em **estado grave** (p. ex., crise epiléptica ou comprometimento respiratório), administra-se 0,5 a 1 g de glicose por kg de peso corporal através de infusão IV rápida de 2 a 4 mL/kg de solução glicosada (SG) a 25% à taxa de 1 mL/kg/min. Por exemplo, um neonato de 4 kg deve receber 8 a 16 mL de SG

a 25% durante 2 a 4 minutos. Isso é seguido por infusão contínua à taxa de 4 a 8 mg de glicose por kg de peso corporal por minuto. A concentração de glicose na solução IV depende da necessidade hídrica diária total. Por exemplo, no 1.º dia, a taxa hídrica habitual é 65 mL/kg, ou 0,045 mL/kg/minuto. Portanto, a SG a 10% forneceria 4,5 mg de glicose por kg por minuto, e a SG a 15%, 6,75 mg de glicose por kg por minuto. Em outras palavras, a SG a 10% infundida à taxa hídrica IV de manutenção padrão geralmente supre glicose suficiente para elevar a glicemia acima de 40 mg/dL. Contudo, a concentração de glicose e as taxas de infusão são aumentadas quando necessário para manter a glicemia na faixa normal (Fig. 29A.1). O **método habitual** no recém-nascido que não esteja em estado grave é fornecer 200 mg de glicose por kg de peso corporal (2 mL/kg de SG a 10%) durante 2 a 3 minutos. Isso é seguido por infusão de manutenção de 6 a 8 mg de glicose por kg por minuto (glicose a 10%, 80 a 120 mL/kg/dia) (Fig. 29.1). **Se o neonato for assintomático,** mas seu nível de glicose estiver na faixa hipoglicêmica, não se deve ministrar infusão rápida inicial de glicose hipertônica a fim de evitar uma resposta hiperinsulinêmica. Em vez disso, a infusão inicial de 5 a 10 mL de SG a 10% a 1 mL/min é seguida por infusão contínua de 4 a 8 mg/kg por minuto. Os níveis de glicemia devem ser monitorados estreitamente a intervalos freqüentes após o início das infusões de glicose IV, para garantir o tratamento adequado da hipoglicemia e evitar hiperglicemia e o risco de diurese osmótica e desidratação. A glicose parenteral jamais deve ser interrompida abruptamente, em virtude do risco de **hipoglicemia reativa.** À medida que a alimentação oral avança, a taxa de infusão pode ser reduzida gradualmente, e a concentração da solução glicosada pode ser reduzida através do uso de SG a 5%. É fundamental medir os níveis de glicemia durante a redução da infusão IV. **Nos casos difíceis,** a hidrocortisona (5 mg/kg/dia por via intramuscular em duas doses divididas) às vezes é proveitosa. Em nossa experiência, outras drogas (epinefrina, diazóxido ou hormônio do crescimento) não são necessárias no tratamento da hipoglicemia em RNMD. Em um neonato hipoglicêmico, **se houver dificuldade na obtenção de acesso vascular,** podemos administrar glucagon cristalino por via intramuscular ou subcutânea (300 μg/kg até a dose máxima de 1,0 mg), o que causa rápida elevação da glicemia em RNMD grandes que tenham boas reservas de glicogênio; a resposta não é confiável em neonatos menores das classes maternas D, E, F e outras. A elevação da glicemia pode durar 2 a 3 horas e é útil até que a glicose parenteral seja iniciada. Esse método raramente é utilizado. A hipoglicemia da maioria dos RNMD costuma responder ao tratamento anteriormente mencionado e é resolvida em até 24 horas. A **hipoglicemia persistente** geralmente advém de um estado hiperinsulinêmico contínuo e pode estar presente quando é necessário infundir > 8 mg de glicose/kg/minuto (Fig. 29A.1). Envidam-se esforços para reduzir a estimulação das células da ilhota (p. ex., manutenção de glicemia adequada mas não elevada, deslocamento para baixo de um cateter situado em posição alta na artéria umbilical). **Se a hipoglicemia durar > 7 dias,** considere outras etiologias (veja o Cap. 29A).

VII. DIFICULDADE RESPIRATÓRIA EM RECÉM-NASCIDOS DE MÃES DIABÉTICAS (RNMD)

A. Princípios gerais

1. **Epidemiologia.** Com as modificações na assistência obstétrica levando a gestações mais longas e mais partos vaginais, a incidência de SDR em RNMD caiu de 28% entre 1950 e 1960 para 4% em 1990, e a maior diferença na incidência de SDR entre mães diabéticas e não-diabéticas ocorre em neonatos com menos de 37 semanas de idade gestacional. A maioria das mortes por SDR também ocorre em idades gestacionais < 35 semanas em neonatos que nasceram de parto cesáreo devido a sofrimento fetal ou indicações maternas.
2. **Etiologia.** Além da SDR, as causas de dificuldade respiratória abrangem anomalias cardíacas ou pulmonares (4%), miocardiopatia hipertrófica, taquipnéia transitória do recém-nascido e policitemia. Também devem-se considerar pneumonia, pneumotórax e hérnia diafragmática. Atraso da maturidade pulmonar pode ocorrer em RNMD porque a hiperinsulinemia bloqueia a indução da maturação pulmonar pelo cortisol.

B. Diagnóstico

1. **Exames laboratoriais**
   a. A **gasometria** sanguínea deve ser realizada para avaliar a troca gasosa e a presença de *shunts* direita-esquerda.
   b. **Hemoculturas e exame e cultura do líquido cefalorraquidiano** devem ser solicitados se o estado do neonato permitir e se infecção for uma possibilidade. (Veja no Cap. 24 o diagnóstico diferencial e o tratamento dos distúrbios respiratórios.)
2. **Exames de imagem**
   a. Obtém-se **radiografia de tórax** para avaliar aeração, presença de infiltrados, tamanho e posição do coração e presença de pneumotórax ou anomalias.
   b. Deve-se solicitar **eletrocardiograma** e **ecocardiograma** se houver suspeita de **miocardiopatia hipertrófica** ou **anomalia cardíaca.**

VIII. OUTROS PROBLEMAS FREQÜENTEMENTE OBSERVADOS EM RECÉM-NASCIDOS DE MÃES DIABÉTICAS (RNMD)

A. Anomalias congênitas. As anomalias congênitas são mais freqüentes em RNMD do que em neonatos de mães não-diabéticas. À medida que a mortalidade por outras causas como prematuridade, parto de natimorto, asfixia e SDR cai, as malformações tornam-se a principal causa de mortalidade perinatal em RNMD.

Os recém-nascidos de pais diabéticos apresentam a mesma incidência de anomalias que a população normal; portanto, o ambiente materno parece ser um fator importante. Cerca de 6 a 10% das gestações complicadas por diabetes demonstram uma anormalidade estrutural diretamente relacionada com o controle glicêmico no período de organogênese, em comparação com a taxa habitual de grandes anomalias de 2% para a população geral (veja o Cap. 8). Os defeitos estruturais fetais mais comuns associados ao diabetes materno são malformações cardíacas, defeitos do tubo neural, agenesia renal e malformações esqueléticas. O *situs inversus* também ocorre. As anomalias do sistema nervoso central (anencefalia, síndrome de meningocele, holoprosencefalia) e do coração representam dois terços das malformações encontradas em RNMD. Ainda que haja um aumento geral na taxa de anomalias em RNMD, nenhuma anomalia é específica deles, embora metade de todos os casos da síndrome de regressão caudal (agenesia sacral) os acometa. Diversos estudos correlacionaram um controle metabólico deficiente no início da gestação com **malformações em RNMD**. Dentre os estudos mais recentes, o realizado pela Joslin Clinic mostrou relação entre HbA_1 elevada no primeiro trimestre e grandes anomalias nos RNMD. Os dados são compatíveis com a hipótese de que um controle metabólico precário do diabetes materno no primeiro trimestre está associado a aumento do risco de malformações congênitas significativas.

1. **Hipocalcemia** (veja o Cap. 29B). Este distúrbio, observado em 22% dos RNMD, não está relacionado com a hipoglicemia. O nadir dos níveis de cálcio ocorre entre 24 e 72 horas de vida, e 20 a 50% dos RNMD apresentam hipocalcemia, definida por nível sérico de cálcio total < 7 mg/dL. A hipocalcemia em RNMD pode ser causada por retardo na elevação pós-natal habitual do paratormônio ou por antagonismo contra a vitamina D ao nível intestinal secundário ao cortisol elevado e à hiperfosfatemia que decorre do catabolismo tecidual.

   Não há evidências de elevação da concentração sérica de calcitonina nesses neonatos na ausência de prematuridade ou asfixia. Outras causas de hipocalcemia, como asfixia e prematuridade, podem ser vistas em RNMD. A hipocalcemia em RNMD "sadios" geralmente resolve-se sem tratamento, e não costumamos medir os níveis séricos de cálcio em RNMD assintomáticos. Os neonatos que estão enfermos por alguma razão — prematuridade, asfixia, infecção, dificuldade respiratória — ou os RNMD com sintomas de letargia, abalos ou crises epilépticas que não respondem à glicose devem ter seus níveis séricos de cálcio medidos. Se o recém-nascido tiver sintomas coexistentes com um nível de cálcio baixo, tiver uma afecção que retarda o início da regulação de cálcio ou não puder ser alimentado, o tratamento com cálcio pode ser necessário (veja o Cap. 29B). A hipomagnesemia deve ser considerada na hipocalcemia em RNMD, porque a última pode não responder enquanto a primeira não for tratada.
2. **Policitemia** (veja o Cap. 26C). Esse distúrbio é comum em RNMD. Pode advir de redução do transporte de oxigênio secundária à HbA_1 elevada nos soros materno e fetal. Em neonatos PIG, a policitemia pode estar relacionada com insuficiência placentária, causando hipoxia fetal e aumento da eritropoetina. Se tiver ocorrido sofrimento fetal, pode haver desvio de sangue da placenta para o feto.
3. **Icterícia.** A hiperbilirrubinemia (bilirrubina > 15 mg/dL) é observada com maior freqüência em RNMD. A produção de bilirrubina é aumentada nos RNMD em comparação com neonatos de mães não-diabéticas. Níveis de bilirrubina superiores a 16 mg/dL foram detectados em 19% dos RNMD no Brigham and Women's Hospital. Hemólise leve é compensada, mas pode elevar a produção de bilirrubina. A insulina induz aumento da eritropoetina. Quando se utiliza a medição da produção de carboxiemoglobina como indicador de aumento da renovação do heme, observa-se que os RNMD apresentam maior produção em comparação com controles. Pode haver redução da duração da vida dos eritrócitos em virtude de membranas celulares menos deformáveis, possivelmente relacionada com a glicosilação da membrana celular eritrocitária. Outros fatores que podem contribuir para a icterícia são prematuridade, deficiência da conjugação hepática da bilirrubina e aumento da circulação êntero-hepática de bilirrubina em decorrência da pouca alimentação. Os recém-nascidos de mães diabéticas bem controladas têm menos problemas com hiperbilirrubinemia. A idade gestacional crescente dos RNMD no parto tem contribuído para a menor incidência de hiperbilirrubinemia. A hiperbilirrubinemia nos RNMD é diagnosticada e tratada do mesmo modo que em qualquer outro neonato (veja o Cap. 18).
4. **Recusa alimentar.** É um grande problema nos RNMD, ocorrendo em 37% de uma série de 150 RNMD no Brigham and Women's Hospital. Em nossa experiência mais recente (não publicada), foi observada em 17% dos neonatos de mães com diabetes das classes B a D e em 31% dos neonatos de mulheres com diabetes classe F. Os recém-nascidos de mães com diabetes classe F freqüentemente são pré-termo. Não houve diferença na incidência de recusa alimentar em neonatos grandes para a idade gestacional *versus* neonatos adequados para a idade gestacional, e não houve relação com poliidrâmnio.

   Às vezes, a recusa alimentar está relacionada com prematuridade, dificuldade respiratória ou outros problemas; contudo, freqüentemente ocorre na ausência de outros problemas. A recusa alimentar é uma razão importante para estada hospitalar prolongada e separação pais–bebê.
5. **Macrossomia.** É definida como peso ao nascer acima do percentil 90 ou peso > 4.000 g. A incidência de macrossomia foi de 28% no Brigham and Women's Hospital de 1983 a 1984. A macrossomia geralmente não é vista em recém-nascidos de mães com diabetes classe F. Pode estar ligada a maior incidência de parto cesáreo primário ou tocotraumatismo, como fratura da clavícula, paralisia de Erb ou paralisia do nervo frênico em virtude de distocia de ombro. A macrossomia está associada a:

a. Hiperglicemia materna no terceiro trimestre
b. Hiperinsulinemia
c. Hipoglicemia

6. **Disfunção miocárdica.** Nos RNMD, descreveu-se estenose subaórtica hipertrófica transitória resultante de hipertrofia do septo ventricular. Os neonatos podem apresentar-se com insuficiência cardíaca, baixo débito cardíaco e cardiomegalia. A miocardiopatia pode complicar o manejo de outras doenças, como a SDR. O diagnóstico é definido pelo ecocardiograma, que mostra hipertrofia do septo ventricular, da parede anterior do ventrículo direito e da parede posterior do ventrículo esquerdo na ausência de dilatação das câmaras. O débito cardíaco diminui à medida que a espessura septal aumenta. A maioria dos sintomas remite até 2 semanas de vida, e a hipertrofia septal resolve-se em até 4 meses. A maioria dos neonatos responde à assistência de apoio. Oxigênio e furosemida (Lasix) muitas vezes são necessários. As drogas inotrópicas são contra-indicadas, a menos que o ecocardiograma revele disfunção miocárdica. O propranolol é o agente mais benéfico. O diagnóstico diferencial da disfunção miocárdica secundária a miocardiopatia diabética no recém-nascido inclui as seguintes possibilidades:
   a. Miocardiopatia pós-asfixia
   b. Miocardite
   c. Fibroelastose endocárdica
   d. Doença de depósito de glicogênio do coração
   e. Artéria coronária esquerda aberrante originando-se da artéria pulmonar (veja o Cap. 25)

   Há algumas evidências de que um bom controle do diabetes durante a gestação reduz a incidência e a gravidade da miocardiopatia hipertrófica (veja o Cap. 25).
7. **Trombose da veia renal.** A trombose venosa renal pode ocorrer *in utero* ou após o nascimento. O diagnóstico intra-uterino e pós-natal é definido pela ultra-sonografia. A apresentação pós-natal pode incluir hematúria, massa no flanco, hipertensão ou fenômenos embólicos. A maioria dos casos de trombose da veia renal é assistida com medidas conservadoras, permitindo a preservação do tecido renal (veja os Caps. 26, 31 e 33).
8. **Outras tromboses** (veja o Cap. 26F).
9. **Síndrome do cólon esquerdo curto.** Apresenta-se como distensão abdominal generalizada em razão da incapacidade de eliminar mecônio. Obtém-se mecônio através da introdução de um cateter retal. Um clister realizado com diatrizoato de meglumina (Gastrografin) firma o diagnóstico e muitas vezes induz evacuação do cólon. O recém-nascido deve ser bem hidratado antes da administração de Gastrografin. O neonato pode ter alguma dificuldade na eliminação de fezes durante a primeira semana de vida, mas isso costuma ser resolvido após tratamento com clisteres de solução salina a 0,45% (5 mL/kg) e supositórios de glicerina. Devem-se considerar outras causas de obstrução intestinal (veja o Cap. 33).

IX. TÓPICOS DE PREOCUPAÇÃO DOS PAIS

A. **Genética.** Os pais de RNMD freqüentemente se preocupam com o aparecimento subseqüente de diabetes em seus filhos. Os dados sobre a incidência de diabetes insulino-dependente em RNMD são conflitantes.
   1. No diabetes tipo 1, uma pessoa da população geral tem chance < 1% de apresentar a doença. Se a mãe tiver diabetes tipo 1, o risco de a prole desenvolver a doença é de 1 a 4%. Se o pai for acometido, o risco para a prole é de 10%. Se os dois pais tiverem a doença, o risco é de aproximadamente 20%.
   2. No diabetes tipo 2, a pessoa média tem chance de 12 a 18% de apresentar a doença. Se um dos pais for acometido, o risco para a prole é de 30%; se ambos a tiverem, o risco alcança 50 a 60%.

B. **Sobrevida perinatal.** A despeito de todos os problemas, uma mulher diabética tem 95% de chance de ter um filho sadio se estiver disposta a participar de um programa de tratamento e vigilância na gravidez em um centro perinatal apropriado. Em uma série de 215 RNMD no Brigham and Women's Hospital de 1983 a 1984, a mortalidade perinatal total, de 23 semanas de gestação a 28 dias pós-natais, foi de 28 por 1.000. Houve uma morte intra-uterina de um feto próximo ao termo.

Leituras Sugeridas

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG practice bulletin no. 30. *Obstet Gynecol* 2001; 89:525.

American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care Suppl* 2002; 25 (Suppl 1):S94–S96.

Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, et al. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1008.

Cloherty JP. Neonatal management. In: Brown F, ed. *Diabetes complicating pregnancy: the Joslin clinic method*, 2nd ed. New York: Wiley-Liss, 1995:169–186.

Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991; 265:731.

Landon MB. Diabetes in pregnancy. *Clin Perinatol* 1993; 20:507.

Landon MB, Langer O, Gabbe SG, et al. Fetal surveillance in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:617.

Langer O, Berkus MD, Huff RW, et al. Shoulder dystocia: should the fetus weighing > 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:831–837.
Reece EA, Homko CJ. Infant of the diabetic mother. *Semin Perinatol* 1994; 18:459.

DISTÚRBIOS DA TIREÓIDE 2B

Camilia R. Martin

I. METABOLISMO TIREÓIDEO NA GRAVIDEZ. Múltiplas alterações ocorrem na fisiologia da tireóide materna durante a gravidez.

A. Aumento da captação e da depuração de iodo. O aumento da taxa de filtração glomerular renal, um subproduto do estado hemodinâmico elevado durante a gravidez (aumento do débito cardíaco, do volume sistólico e da freqüência cardíaca e redução da resistência vascular sistêmica), e o aumento da transferência placentária de iodeto e iodotironinas aceleram a renovação de iodo.

B. O **volume da glândula tireóide** pode aumentar nas regiões geográficas com deficiência de iodo, mas permanece estável nas áreas suficientes em iodo (p. ex., nos Estados Unidos).

C. Elevação dos níveis de globulina ligados à tiroxina (TBG). Os níveis de estrogênio mais altos elevam os níveis de TBG. O estrogênio estimula a síntese hepática de TBG. Ademais, promove a sialilação da proteína, que, por sua vez, aumenta a meia-vida e reduz a depuração hepática. Níveis de TBG elevados são evidentes desde o início da gestação e atingem um platô na metade da gravidez.

D. Níveis de T_4 total e T_3 elevados. O aumento da TBG eleva os níveis de T_4 total e T_3. Contudo, as concentrações de hormônios livres permanecem relativamente inalteradas. Pode haver ligeiro aumento de T_4 livre e T_3 no início da gestação e, depois, declínio para níveis normais baixos no fim da gravidez. Durante todas essas alterações, os níveis devem permanecer dentro das faixas de referências normais e a mulher deve permanecer eutireóidea.

E. A gonadotropina coriônica humana (hCG) tem atividade semelhante à tireotropina (TSH) em virtude de sua semelhança estrutural. Há uma relação linear entre a elevação da hCG e a elevação dos níveis de T_4 livre e a queda dos níveis de TSH. De novo, a elevação dos níveis de T_4 livre até valores tóxicos é incomum.

F. Há diferença mínima na **resposta do eixo hipotálamo–hipófise–tireóide (HHT)** ao hormônio de liberação de tireotropina (TRH) entre mulheres grávidas e não-grávidas. A resposta do TSH no primeiro trimestre é mais atenuada (quando os níveis de T_4 livre são mais altos) em comparação com o segundo trimestre; contudo, a resposta do TSH não é plana, como se vê no hipertireoidismo.

G. Os **mecanismos de controle do eixo HHT por *feedback* negativo** permanecem intactos.

H. Passagem transplacentária. O iodeto e o TRH cruzam a placenta prontamente. A passagem transplacentária de T_4, T_3 e rT_3 ocorre em quantidades limitadas porém cruciais. Os hormônios tireóideos maternos são importantes para o desenvolvimento fetal no primeiro trimestre, antes do estabelecimento do eixo HHT fetal. A transferência tardia de hormônios tireóideos maternos é menos importante para o feto, mas pode ser neuroprotetora para um feto com hipotireoidismo congênito (HC). As imunoglobulinas estimulantes da tireóide (TSI) e as imunoglobulinas inibitórias da ligação da tireotropina (TBII) maternas também cruzam a placenta e podem causar hiper e hipotireoidismo transitórios no recém-nascido. A placenta é impermeável ao TSH.

II. HIPOTIREOIDISMO MATERNO. A incidência de hipotireoidismo materno é de 3 em 1.000.

A. As **causas comuns** de hipotireoidismo incluem doença auto-imune (de Hashimoto) e tratamento prévio de hipertireoidismo, incluindo ablação com radioiodo ou tireoidectomia. Causas menos comuns são tireoidite, radiação externa, hipotireoidismo medicamentoso e HC.

B. O **reconhecimento dos sintomas típicos** de hipotireoidismo durante a gravidez pode ser difícil em razão do estado hipermetabólico que ocorre normalmente.

C. O **hipotireoidismo materno não reconhecido ou não tratado** pode resultar em aumento da freqüência de complicações maternas e neonatais. As complicações maternas incluem abortos no primeiro trimestre, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta, parto pré-termo e hemorragia puerperal. As

complicações neonatais compreendem crescimento intra-uterino restrito (CIUR) e desfecho desfavorável do neurodesenvolvimento. O tratamento consiste em reposição de L-tiroxina com o objetivo de manter os níveis de TSH na faixa normal. As provas de função tireóidea devem ser monitoradas a cada 4 semanas até que esse objetivo seja alcançado.

D. As **mulheres com diagnóstico pré-natal de hipotireoidismo** que recebem tratamento apropriado costumam dar à luz bebês normais. As mulheres grávidas que têm hipotireoidismo primário devem obter provas de função tireóidea tão logo a gravidez seja confirmada e de novo com 6 semanas de gestação, 16 a 20 semanas e 28 a 32 semanas. Pode ser necessário aumentar a dose de tiroxina durante a gravidez para manter o TSH na faixa normal, e deve-se ajustá-la a fim de normalizar o TSH o mais rapidamente possível.

E. **Há transferência limitada de L-tiroxina para o leite materno.** Não há contra-indicação ao uso de tiroxina durante o aleitamento materno.

F. **Nas mulheres que produzem TBII** a transferência placentária das imunoglobulinas pode causar hipotireoidismo fetal (VI.E.2.a). A triagem de TBII e TSI no último trimestre ajuda a determinar o risco para o feto de alteração da fisiologia tireóidea.

III. HIPERTIREOIDISMO MATERNO.

A doença de Graves complica 1 em 1.000 a 2.000 gestações.

A. O hipertireoidismo materno **não tratado** encerra risco significativo para a mãe e o feto. Os riscos maternos em potencial incluem aborto, doença hipertensiva específica da gravidez, parto pré-termo, insuficiência cardíaca congestiva, tempestade tireóidea e descolamento prematuro da placenta. Os riscos para o feto compreendem hipertireoidismo e CIUR.

B. **Tratamento e monitoração obstétrica.** Uma vez diagnosticado o hipertireoidismo materno, deve-se instituir tratamento imediato. As drogas antitireóideas, como propiltiouracil (PTU) e metimazol (MMI), são o tratamento de escolha. Há alguma preferência pelo PTU devido a menor transferência placentária e excreção limitada no leite materno. Além disso, pequenas séries de casos sugeriram associação entre MMI e aplasia cutânea congênita, uma lesão focal no couro cabeludo. Contudo, essa associação não foi comprovada em estudos maiores. Podem-se acrescentar agentes β-bloqueadores para auxiliar no controle dos sintomas hipermetabólicos. Contudo, o uso prolongado deve ser evitado em virtude da morbidade neonatal em potencial. Os iodetos geralmente são contra-indicados devido a bócio e hipotireoidismo neonatais secundários. No entanto, exposição breve para controlar os sintomas de hipertireoidismo ou em preparação para uma cirurgia parece ser bem tolerada. O iodo radioativo é contra-indicado, especialmente após a 12.ª semana de gestação, quando a tireóide fetal desenvolve suas capacidades de concentração de iodo. As mulheres grávidas com doença de Graves devem ter monitoração regular da função tireóidea e do bem-estar fetal. O objetivo do tratamento é manter os níveis de tiroxina livre no terço superior da faixa normal.

C. **Função tireóidea em neonatos.** Todos os fetos de mulheres grávidas com doença de Graves devem ser monitorados para hipertireoidismo intra-uterino. A passagem transplacentária de TSI e TBII de fato ocorre e pode ser significativa o suficiente para alterar a função tireóidea neonatal. Contudo, o hipertireoidismo neonatal acomete apenas 1 a 5% dos recém-nascidos de mães com doença de Graves. A disfunção tireóidea fetal está relacionada com a duração da tireotoxicose na gravidez, as doses de drogas antitireóideas maternas e os níveis de anticorpos maternos no parto. A medição dos níveis de TSI e TBII no último trimestre pode ser útil para determinar o risco de tireotoxicose neonatal. Valores de TSI > 300% ou valores de TBII > 30% mais altos que os valores controles predizem tireotoxicose neonatal. Se os níveis estiverem elevados, deve-se instituir monitoração estreita dos neonatos quanto ao aparecimento de tireotoxicose nas primeiras 2 semanas de vida.

D. **Medicamentos maternos, complicações e amamentação**

1. As drogas **antitireóideas** cruzam a placenta, estão associadas a bócio fetal (veja IV.A) e são excretadas no leite materno. Conforme mencionado, a passagem transplacentária de PTU e a excreção no leite materno são menores em comparação com o MMI. A excreção no leite materno é limitada, e considera-se a amamentação segura durante o uso de PTU ou MMI. Complicações em recém-nascidos alimentados ao seio são raras com doses maternas < 450 mg/dia de PTU e < 20 mg/dia de MMI. Dentre essas faixas, o neonato não precisa de mais do que verificação rotineira da função tireóidea se o desenvolvimento somático e mental forem normais.
2. O **propranolol** pode comprometer as respostas à hipoxia, bradicardia e hipoglicemia no feto. Há transferência limitada de propranolol para o leite materno. Considera-se seguro amamentar durante o uso de propranolol. Contudo, não há estudos acerca da exposição prolongada.

IV. BÓCIO FETAL E NEONATAL

A. O **bócio fetal induzido por PTU** pode ser encontrado, porém sua ocorrência nem sempre se correlaciona com a dose materna. Hipotireoidismo neonatal transitório também pode ser evidente. Após o nascimento, os neonatos eliminam o PTU em 2 a 4 semanas, obtendo-se resultados normais das provas de função tireóidea com 4 a 6 semanas (veja o Quadro 2B.1). Os recém-nascidos com bócio induzido por PTU devem ser tratados com tiroxina por aproximadamente 1 mês. Bócios fetais crescentes em mulheres grávidas tratadas com PTU podem advir de hipertireoidismo induzido por TSI ou hipotireoidismo induzido por PTU. A coleta de amostra de sangue fetal é diagnóstica (veja o Cap. 1, II.B.3). O hipotireoidismo fetal bociogênico no terceiro trimestre foi tratado com sucesso por meio de injeções intra-amnióticas semanais de 250 a 500 mg de L-tiroxina.

QUADRO 2B.1 Parâmetros Normais da Função Tireóidea em Neonatos de 2 a 6 Semanas*

Constituinte sérico	Concentração
T_4	84–210 nmol/L (6,5–16,3 μg/dL)
T_3	1,5–4,6 nmol/L (100–300 ng/dL)
T_4 livre†	12–28 pmol/L (0,9–2,2 ng/dL)
TSH	1,7–9,1 mU/L (1,7–9,1 U/mL)
TBG	160–750 nmol/L (1,0–4,5 mg/dL)
Tireoglobulina‡	15–375 pmol/L (10–250 ng/mL)

T_4 = tiroxina; T_3 = triiodotironina; TSH = hormônio estimulante da tireóide; TBG = globulina de ligação à tiroxina.
*Dados dos valores de referências do Nichols Institute, exceto se indicado de outro modo.
†Medido por análise direta.
‡Tireogobulina de Vulsma et al. *N Engl J Med* 1989;321:13.
Fonte: Fisher DA. Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:523–529.

B. Outras formas de bócio. Pode-se encontrar bócio neonatal no hipotireoidismo hereditário ou após ingestão materna de iodo. O diagnóstico diferencial inclui hemangiomas ou linfangiomas. O bócio induzido por iodo resolve-se em 2 a 3 meses, e a resolução é acelerada pelo tratamento com tiroxina. Devem-se medir os níveis de T_4, T_3 e TSH no recém-nascido antes do tratamento para excluir defeitos permanentes na síntese de T_4.

V. HIPERTIREOIDISMO NEONATAL. O hipertireoidismo neonatal é incomum, respondendo por cerca de 1% dos casos de hipertireoidismo na infância. Com maior freqüência, são recém-nascidos de mães com doença de Graves. Uma causa não-imune autossômica dominante rara de hipertireoidismo neonatal caracteriza-se por mutação ativadora do receptor de TSH. Resulta em hipertireoidismo permanente e pode exigir ablação da glândula tireóide. O hipertireoidismo neonatal *auto-imune transitório* é descrito adiante.

A. Incidência. Dentre os recém-nascidos de mães com doença de Graves, 1 a 5% apresentarão hipertireoidismo.

B. Patogenia

1. A **alteração da função tireóidea** decorre da passagem transplacentária de TSI e TBII. Como anticorpos estimulantes e bloqueadores são produzidos e atravessam a placenta, os neonatos podem primeiro apresentar-se com hipotireoidismo ou ter um retardo no desenvolvimento de tireotoxicose. O hipotireoidismo inicial pode também advir da passagem transplacentária de PTU ou MMI.
2. O **hipertireoidismo neonatal** geralmente ocorre associado à doença materna ativa. Contudo, também pode ocorrer com a doença materna inativa, devido à presença constante de auto-anticorpos antitireóideos.
3. A medição dos níveis maternos de TSI e TBII podem predizer a probabilidade de **tireotoxicose neonatal**. Uma atividade de TSI materna > 300% ou níveis de TBII > 30% mais altos que os valores de controles provavelmente geram tireotoxicose. Os sintomas podem persistir por 2 a 4 meses.

C. Achados clínicos. Os recém-nascidos tireotóxicos podem apresentar-se dentro de 24 horas a 6 semanas de vida. As manifestações clínicas habituais abrangem microcefalia, baixo peso ao nascer, prematuridade, irritabilidade, febre, taquicardia, insuficiência cardíaca, bócio, vômitos, diarréia, hepatoesplenomegalia, atraso do crescimento apesar de hiperfagia, rubor, hipertensão, exoftalmia e craniossinostose. As arritmias e a insuficiência cardíacas podem ser fatais. As medições de TSI, TBII, T_4, T_4 livre e TSH podem ser diagnósticas.

D. Tratamento

1. **Nos casos graves,** administra-se **PTU** (5–10 mg/kg/dia em três doses divididas) ou **MMI** (0,5–1 mg/kg/dia em três doses divididas). Se não houver resposta em 36 a 48 horas, a dose da droga é aumentada em 50%.
2. Uma **preparação de iodo** como a solução de Lugol (ou de iodo forte) contendo 4,5 a 5,5 g de iodo elementar e 9,5 a 10,5 g de iodeto de potássio por dL é fornecida na dose de 1 gota três vezes ao dia. Se não houver resposta em 48 horas, a dose é aumentada em 25% por dia até o controle ser obtido. O ácido iopanóico (Telepaque) ou ipodato de sódio (Oragrafin) a 600 mg/m²/dia pode ser preferível às solu-

ções iodadas. O ipodato de sódio reduz o T_3 sérico em 50% dentro de 24 horas e parece ser seguro e eficaz em recém-nascidos.

3. Institui-se a dose aproximada de 2 mg/kg/dia de **propranolol** (faixa 1–3,5 mg/kg/dia) em três doses divididas para controlar a taquicardia e a insuficiência cardíaca congestiva.
4. O tratamento adicional pode incluir a **prednisona**, 1 a 2 mg/kg/dia.
5. Os **cuidados de apoio** mantêm oxigenação adequada, balanço hídrico positivo, ingestão calórica e crescimento suficientes e regulação da temperatura.
6. **O tratamento pode ser necessário por 4 a 12 semanas.** Uma vez alcançado o controle, o bebê pode receber alta com acompanhamento estreito. As soluções de iodo são fornecidas por apenas 10 a 14 dias. Os neonatos são desmamados do propranolol de acordo com a freqüência cardíaca, então a dose de PTU é reduzida se o nível de T_4 e a situação clínica permitirem.

E. **Prognóstico.** A maioria dos neonatos exibe melhora rápida e é capaz de suspender o tratamento por vários meses. Raramente, a doença persiste por > 6 meses. A mortalidade pode chegar a 15%. A morbidade a longo prazo inclui retardo do crescimento, craniossinostose, hiperatividade, deficiência intelectual e atraso do desenvolvimento.

VI. HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO (HC)

A. A **embriogênese tireóidea** ocorre durante o primeiro trimestre. Com 10 a 12 semanas, a glândula tireóide fetal demonstra a capacidade de concentrar iodeto e sintetizar iodotironinas. O TRH, a somatostatina e o TSH também são detectáveis nessa idade. Contudo, a atividade do eixo HHT é baixa, e os níveis de TSH e T_4 circulantes são mínimos até aproximadamente 18 a 20 semanas. Após 20 semanas, há elevação progressiva dos níveis de TSH e T_4 livre. Também há aumento da relação T_4:TSH, sugerindo maturação do controle do eixo HHT por *feedback* negativo. Os níveis de T_3 também aumentam progressivamente, porém mais tarde, depois de 30 semanas de gestação.

B. **Fisiologia neonatal.** Ao nascimento, ocorre rápido aumento do TSH em conseqüência do resfriamento neonatal. Esse pico é máximo em 30 minutos e declina ao longo dos próximos dias. O TSH elevado resulta em aumento abrupto concomitante dos níveis de T_4 e T_3, que atingem o máximo com 36 a 48 horas de vida, e então declinam constantemente até valores adultos durante 4 a 5 semanas. Os neonatos pré-termo demonstram alterações semelhantes nos níveis de hormônios tireóideos às daqueles a termo. Porém, a resposta é quantitativamente atenuada devido à imaturidade do eixo, acarretando níveis globais menores de T_4 total, T_4 livre e T_3. Essa atenuação aumenta à medida que a idade gestacional diminui e, no neonato extremamente pré-termo (< 28 semanas de gestação), o pico pós-natal normal dos níveis de T_4 livre pode estar ausente. Os níveis de hormônios tireóideos estão relacionados com a idade gestacional e o peso ao nascer (veja o Quadro 2B.2). A hipotiroxinemia da prematuridade é descrita em VI.E.2.c.

C. **Triagem.** A triagem de recém-nascidos para HC é rotineira nos países desenvolvidos. A maioria dos programas norte-americanos utiliza uma medição isolada de T_4, com confirmação pelo TSH de baixos valores de T_4.

1. **Triagem e alta precoce.** Como muitos neonatos recebem alta no 1.º dia de vida, a coleta precoce de amostras para medir o TSH aumentou a taxa de falso-positivos na triagem do HC. Como o T_4 também está elevado no 1.º e 2.º dias de vida, os casos leves de HC podem passar despercebidos se o T_4 estiver

QUADRO 2B.2 Faixas de Referência para T_4 Livre e Tireotropina Séricos em Recém-nascidos Prematuros e a Termo Durante a Primeira Semana de Vida

Grupos	Idade (sem)	Peso, g (DP)	T_4 livre ng/dL (média)	Tireotropina (mU/L)
Neonatos prematuros*	25–27	772 (233)	0,6–2,2 (1,4)	0,2–30,3
	28–30	1.260 (238)	0,6–3,4 (2,0)	0,2–20,6
	31–33	1.786 (255)	1,0–3,8 (2,4)	0,7–27,9
	34–36	2.125 (376)	1,2–4,4 (2,8)	1,2–21,6
Neonatos a termo†	37–42	> 2.500	2,0–5,3 (3,8)	1,0–39

T_4 = tiroxina; DP = desvio padrão.
*Dados de Adams LM, Emery JR, Clark SJ. Reference ranges for newer thyroid function test in premature infants. *J Pediatr* 1995;126:122.
†Nelson JC, Clark SJ, Borut DL, et al. Age-related change in serum free thyroxine during childhood and adolescence. *J Pediatr* 1993;123:899–905.
Fonte: Fisher DA. Thyroid function in premature infants: The hypothyroxinemia of prematurity. *Clin Perinatol* 1998;25:999–1014.

dentro da faixa normal baixa. Se o bebê for testado antes de 24 horas de vida, ele deve ser testado de novo 24 a 48 horas após a alta.

2. **Prematuridade e baixo peso ao nascer.** Os níveis de T_4 total estão relacionados com a idade gestacional e o peso ao nascer. A maioria dos neonatos pré-termo de baixo peso ao nascer tem níveis de T_4 na faixa hipotireóidea. Ademais, os neonatos de baixo peso ao nascer realmente hipotireóideos podem demonstrar elevação tardia do TSH, 2,5 a 7 semanas após o nascimento (veja VI.E.1.d). Tais fatores dificultam o diagnóstico de hipotireoidismo nesse grupo. Em conseqüência, recomenda-se repetir a triagem neonatal com 2, 6 e 10 semanas de vida para todos os recém-nascidos com peso $<$ 1.500 g.
3. **Se os sinais de hipotireoidismo** aparecerem (icterícia prolongada, retardo na eliminação de fezes, hipotermia, hipotonia, pele mosqueada, recusa alimentar), deve-se repetir a triagem ainda que o resultado da triagem original tenha sido normal. Os programas de triagem deixam escapar alguns casos de HC em decorrência de alta precoce, erro laboratorial, coleta de amostras impróprias ou ausência de coleta, transferências hospitalares, enfermidade do neonato, prematuridade, baixo peso ao nascer e partos domiciliares.

D. **O HC é encontrado com maior freqüência** em neonatos com síndrome de Down, trissomia do 18, defeitos do tubo neural, insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios metabólicos, distúrbios tireóideos auto-imunes familiares e síndrome de Pierre Robin.

E. **Etiologias do HC**

1. **Distúrbios permanentes.** A incidência global de distúrbios que levam a hipotireoidismo permanente é de 1 em 3.500 a 4.000 nascidos vivos.
   a. **Disgenesia tireóidea** (aplasia, hipoplasia, tireóide ectópica) é a causa mais comum de HC permanente, com incidência de 1 em 4.000 nascimentos (~80% dos casos). A disgenesia tireóidea é menos comum em negros (1:32.000) e mais comum em latinos (1:2.000). Em geral é esporádica, mas pode ser familiar se a causa for a passagem transplacentária de anticorpos citotóxicos em mulheres grávidas com doença tireóidea auto-imune. A relação entre os sexos feminino e masculino é 2:1. Os neonatos não têm bócio e apresentam T_4 e tiroxina (T_4) livre baixas, triiodotironina (T_3) baixa, hormônio estimulante da tireóide (TSH) elevado, TBG normal, captação de iodo radioativo (RAIU) nula ou ectópica e resposta aumentada ao TRH em 30 minutos.
   b. Os **defeitos da síntese de hormônios tireóideos** (autossômicos recessivos) têm incidência de 1 em 30.000 (~10% dos casos de HC permanente). Os defeitos sintéticos podem ocorrer em qualquer ponto ao longo da via sintética, incluindo anormalidades na retenção, na organificação, na desiodação, no armazenamento ou na liberação. A **síndrome de Pendred** é um defeito da organificação associado a surdez neurossensorial. Pesquise a história familiar de surdez ou bócio e de consangüinidade. As cintilografias da RAIU são tipicamente normais, e a ultra-sonografia detecta a glândula. A tireoglobulina pode ser baixa; T_3, T_4 e T_4 livre são baixos; TSH é alto; TBG é normal; e há resposta aumentada ao TRH em 30 minutos. Em geral, bócio está presente.
   c. **Hipotireoidismo hipotálamo-hipofisário.** A incidência é de 1 em 100.000. T_4, T_4 livre e T_3 são baixos, com TSH baixo a normal, TBG normal e resposta baixa ou tardia à infusão de TRH. Os neonatos suspeitos de hipotireoidismo hipotalâmico ou pan-hipopituitarismo também podem ter hipoglicemia e microfalo. Devem-se obter medições do cortisol e do hormônio do crescimento e ressonância magnética para visualizar o hipotálamo e a hipófise. Não há bócio.
   d. **Hipotiroxinemia com elevação tardia do TSH.** A incidência é de 1 em 100.000 de todos os recém-nascidos, mas de 1 em 300 neonatos de muito baixo peso ao nascer. Na triagem inicial, o TSH é normal, com T_4 baixo, T_4 livre baixo, T_3 baixo e TBG normal. Na avaliação subseqüente, 2,5 a 7 semanas depois, os níveis de TSH estão elevados com um padrão típico de hipotireoidismo primário. A etiologia permanece obscura, e as possibilidades incluem uma anormalidade do mecanismo hipófise-tireóideo de *feedback* ou um tipo de hipotireoidismo adquirido.
2. **Distúrbios transitórios** são freqüentes em neonatos enfermos ou pré-termo.
   a. **Anticorpos bloqueadores da tireóide.** O hipotireoidismo transitório devido à presença de anticorpos bloqueadores da tireóide tem incidência de 1 em 50.000. É visto na doença tireóidea auto-imune materna. Os anticorpos cruzam a placenta livremente e são secretados no leite materno. Podem inibir a ligação do TSH aos receptores [imunoglobulinas inibitórias da ligação do TSH (TBII)], inibir o crescimento da tireóide mediado pelo TSH [imunoglobulinas inibitórias do crescimento tireóideo (TGII)] ou bloquear os efeitos do TSH na função celular. Anticorpos com propriedades bloqueadoras ou estimulantes podem ser encontrados na mesma mulher grávida e podem ter efeitos diferentes ou subseqüentes no feto, exercendo sua influência por até 9 meses após o nascimento. O hipotireoidismo pode persistir por esse período de tempo. T_4, T_4 livre e T_3 são baixos, o TSH está aumentado, a TBG é normal e os anticorpos estão presentes na mãe e no neonato. O teste do TRH mostra resposta aumentada do TSH. A RAIU pode estar ausente, mas o ultra-som detecta a glândula.
   b. **Exposição a iodo.** Os recém-nascidos pré-termo e enfermos estão sob risco de hipotiroxinemia transitória devido à exposição a soluções desinfetantes contendo iodo. Os neonatos expostos podem exibir níveis de T_4 livre deprimidos com elevação do TSH e dos níveis urinários de iodo. O uso de soluções desinfetantes contendo iodo deve ser evitado ou minorado em neonatos pré-termo de baixo peso ao nascer.

c. **Hipotiroxinemia transitória da prematuridade.** A hipotiroxinemia transitória da prematuridade é um distúrbio mal compreendido, que afeta até 85% dos neonatos pré-termo. Tipicamente, os níveis de T_4 total são baixos, mas os valores de T_4 livre, T_3 e TSH são normais. A maioria dos valores normaliza-se dentro de alguns meses. Previamente, esse fenômeno transitório era atribuído a uma resposta adaptativa normal de um eixo hipotálamo-hipofisário imaturo ou à síndrome do enfermo eutireóideo, e era considerado clinicamente insignificante. Mais recentemente, contudo, a hipotiroxinemia durante o período neonatal no recém-nascido pré-termo foi correlacionada com morbidade pós-neonatal significativa. Níveis de tiroxina total reduzidos estão associados a hemorragia intraventricular, lesão da substância branca, paralisia cerebral, neurodesenvolvimento deficiente e morte. O tratamento é considerado em VI.G.2–3.

F. **Diagnóstico.** Os neonatos com resultados anormais da triagem tireóidea estadual ($T_4 < 6$, TSH > 20) devem ter os exames repetidos por punção venosa (veja a Fig. 2B.1). Além dos níveis de TSH e T_4 total, deve-se considerar a solicitação de T_4 livre, captação de T_3 em resina, TBG e tireoglobulina para auxiliar no diagnóstico. A avaliação da idade óssea (p. ex., joelho, pé) pode mostrar retardo da maturação epifisária. A RAIU com iodo-123 ajuda a diferenciar entre aplasia e defeitos da síntese. Ausência de captação também pode ser vista nos defeitos do receptor de TSH e da retenção de iodeto. O bloqueio do receptor de TSH por anticorpos bloqueadores do receptor de TSH maternos (TBA na figura), associados à doença tireóidea autoimune materna, também causa RAIU ausente. Os níveis de tireoglobulina são baixos na agenesia ou nos defeitos da síntese de tiroxina e elevados na disgenesia tireóidea, de acordo com a quantidade de tecido

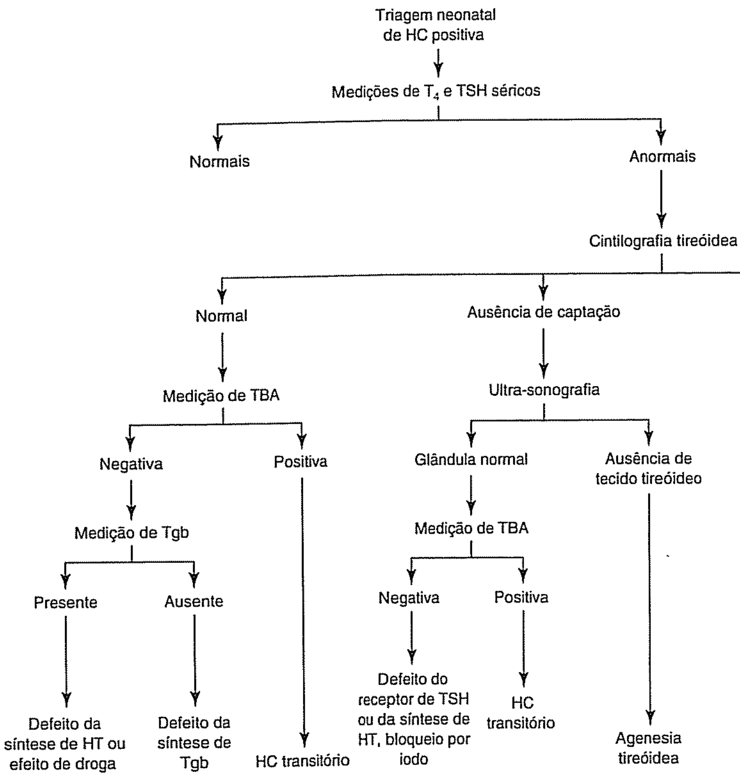


Fig. 2B.1 Condutas iniciais possíveis para um recém-nascido com resultado positivo presuntivo na triagem laboratorial de hipotireoidismo congênito (HC). Todos esses neonatos precisam de medições dos níveis séricos de tiroxina (T_4) e hormônio estimulante da tireóide (TSH). Aqueles com T_4 baixo e TSH elevado podem ser submetidos a cintilografia tireóidea com tecnécio ou radioiodo 123. A detecção de uma glândula ectópica fornece o diagnóstico definitivo. Os neonatos com ausência de captação ou glândula de aspecto normal no exame podem ser avaliados por ultra-sonografia e medições de TBA e concentração sérica de tireoglobulina (Tgb). Os neonatos com HC transitório induzido por TBA podem ter uma cintilografia normal se o seu HC estiver parcialmente compensado. Essa avaliação inicial deve ser realizada dentro de 2 a 5 dias. (De Fisher DA. Management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:525.)

tireóideo e o grau de estimulação do TSH. O teste com TRH (7 mg/kg por via intravenosa; liberação de TSH medida após 30 minutos e 1–2 horas) mostrará resposta subnormal no HC hipofisário (< 10 mU/mL) e resposta tardia no HC hipotalâmico.

G. Tratamento e monitoração do HC

1. **Neonatos pré-termo e a termo com T_4 baixo e TSH elevado** devem ser tratados como hipotireoidismo primário. Todos os neonatos com diagnóstico incerto ou suspeitos de uma doença transitória devem ser submetidos a um teste breve de suspensão da medicação entre 3 e 4 anos de idade para determinar se eles têm doença transitória ou se a reposição permanente de tiroxina é necessária.
2. O **tratamento com L-tiroxina** deve ser iniciado com 10 a 15 μg/kg/dia, usando-se a dose mais alta para recém-nascidos com os valores de T_4 mais baixos, de TSH mais altos e idade óssea mais atrasada. Um neonato a termo que esteja recebendo 50 μg/dia terá níveis de T_4 e TSH normais dentro de 2 semanas. A manutenção do T_4 na metade superior da faixa normal (10–16 μg/dL) deve manter os níveis de TSH < 20 mU/mL na maioria dos neonatos, mas até 20% dos lactentes com HC continuarão a ter *feedback* T_4-sobre-TSH anormal na primeira década de vida. As doses de tiroxina devem ser ajustadas a intervalos de 6 semanas nos primeiros 6 meses de vida e a intervalos de 2 meses durante os 12 meses seguintes, a fim de manter o T_4 na faixa de 10 a 16 μg/dL e o TSH < 5 mU/L. O comprimido de tiroxina deve ser esmagado e fornecido diretamente ao bebê. Não deve ser convertido em líquido nem acrescentado ao leite materno ou fórmula em mamadeira. As fórmulas à base de soja e o sulfato ferroso interferem significativamente na absorção da L-tiroxina. A fórmula à base de soja e/ou o sulfato ferroso devem ser administrados no mínimo 2 horas antes ou depois da dose de L-tiroxina.
3. A questão sobre se **a suplementação de T_4 em neonatos pré-termo (< 30 semanas de gestação) com níveis de T_4 baixo e TSH *normal*** pode melhorar o prognóstico continua controversa. Estudos recentes sugeriram que a suplementação em recém-nascidos extremamente pré-termo (< 28 semanas) pode obter benefício a longo prazo. Contudo, a opinião atual, incluindo a do *New England Hypothyroid Collaborative and the Cochrane Neonatal Collaborative Review*, é que não há benefício claro na suplementação rotineira de T_4 nesses neonatos. Estudos clínicos mais amplos, especialmente entre os neonatos pré-termo mais vulneráveis nascidos com < 28 semanas, são necessários.

H. Prognóstico. A reposição precoce e diligente de tiroxina, a monitoração estreita e a manutenção dos níveis de T_4 na metade superior da faixa de referência melhoram sobremodo o neurodesenvolvimento, até mesmo nos casos mais graves de HC. Embora o retardo mental possa ser prevenido com tratamento precoce, déficits neurocognitivos sutis podem persistir, como capacidades visuoespaciais, atenção e habilidade de memória deficientes.

Leituras Sugeridas

Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, et al. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3233–3238.

Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: An analysis. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:536–542.

Biswas S, Buffery J, Enoch H, et al. A longitudinal assessment of thyroid concentration in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first two weeks of life and their relationship to outcome. *Pediatrics* 2002; 109(2):222–227.

Briet JM, van Wassenaer AG, Dekkar FW et al. Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: Developmental outcome evaluated at early school age. *Pediatrics* 2001; 107:712–718.

Buckingham B. The hyperthyroid fetus and infant. *NeoReviews* 2000; 1:e103–e109.

Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331:1072–1078.

Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH et al. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1996; 39:142–145.

Dubuis JM, Glorieux J, Richer F et al. Outcome of severe congenital hypothyroidism: Closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:222–227.

Fantz CR, Dagogo-Jack S, Ladenson JH et al. Thyroid function during pregnancy. *Clin Chem* 1999; 45:2250–2258.

Fisher DA. Hypothyroidism. *Pediatr Rev* 1994; 15:227–232.

Fisher DA. Thyroid function in premature infants: The hypothyroxinemia of prematurity. *Clin Perinatol* 1998; 25:999–1014,viii.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341:549–555.

Kaplan MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid* 1992; 2:147–152.

Larson C, Hermos R, Delaney A, et al. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003; 143:587–591.

Leviton A, Paneth N, Reuss ML, et al. Hypothyroxinemia of prematurity and the risk of cerebral white matter damage. *J Pediatr* 1999; 134:706–711.

Lucas A, Morley R, Fewtrell MS. Low triiodothyronine concentration in preterm infants and subsequent intelligence quotient (IQ) at 8 year follow up. *Br Med J* 1996; 312:1132–1133, discussion 1133–1134.

Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2354–2359.
MeijerWJ, Verloove-Vanhorick SP, Brand R et al. Transient hypothyroxinaemia associated with developmental delay in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1992; 67:944–947.
Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:127–149.
Mitchell ML. Potential pitfalls in screening programs for congenital hypothyroidism. *NeoReviews* 2000; 1:e110–e115.
Montoro MN. Management of hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:65–80.
Murphy N, Hume R, van Toor H, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in preterm infants: Changes in the first 24 hours of postnatal life. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6):2824–2831.
Parravicini E, Fontana C, Paterlini GL, et al. Iodine, thyroid function, and very low birth weight infants. *Pediatrics* 1996; 98:730–734.
Paul DA, Leef KH, Stefano JL, et al. Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998; 101:903–907.
Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: The benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* 2001; 139:182–188.
Reuss ML, Leviton A, Paneth N, et al. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med* 1996; 334:821–827.
Reuss ML, Paneth N, Lorenz JM, et al. Correlates of low thyroxine values at newborn screening among infants born before 32 weeks' gestation. *Early Hum Dev* 1997; 47:223–233.
Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, et al. Thyroxine values from newborn screening of 919 infants born before 29 weeks' gestation. *Am J Public Health* 1997; 87:1693–1697.
Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2000; 105:515–522.
Smit BJ, Kok JH, Vulsma T, et al. Neurologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function. *Acta Paediatr* 2000; 89:291–295.
Toft AD. Thyroxine therapy. *N Engl JMed* 1994; 331:174–180.
van Wassenaer AG, Kok JH, de Vijlder JJ, et al. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl JMed* 1997; 336:21–26.
van Wassenaer AG, Westera J, Houtzager BA, et al. Ten-year follow-up of children born at < 30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005; 116(5): e613–e618.
Wing DA, Millar LK, Koonings PP, et al. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:90–95.

2C PRÉ-ECLÂMPSIA E DISTÚRBIOS RELACIONADOS

Thomas F. McElrath

I. CATEGORIAS DE DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS ASSOCIADOS À GRAVIDEZ

A. Hipertensão crônica. Hipertensão que precede a gravidez ou diagnosticada antes da 20.ª semana de gestação.

B. Hipertensão crônica com pré-eclâmpsia superposta. Hipertensão agravada e proteinúria de início recente, além das possíveis associações de hiperuricemia, trombocitopenia ou elevações das transaminases após a 20.ª semana de gestação em paciente com hipertensão crônica conhecida.

C. Hipertensão induzida pela gravidez. Hipertensão sem proteinúria após 20 semanas de gestação.

D. Pré-eclâmpsia. Hipertensão com proteinúria após 20 semanas de gestação.

E. Eclâmpsia. Pré-eclâmpsia com crises epilépticas tônico-clônicas generalizadas em paciente sem história prévia de distúrbio epiléptico.

II. INCIDÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA.

Os distúrbios hipertensivos são uma causa importante de morbidade e mortalidade maternas, respondendo por 15 a 20% das mortes maternas no mundo todo. Nos Estados Unidos, os distúrbios hipertensivos são a segunda maior causa de mortalidade materna. A pré-eclâmpsia complica 8% das gestações após 20 semanas; a pré-eclâmpsia grave, < 1%. A eclâmpsia é bem menos freqüente, ocorrendo em 0,1% das gestações. Diversos fatores de risco foram identificados (veja o Quadro 2C.1).

QUADRO 2C.1 Fatores de Risco para Distúrbios Hipertensivos

Fator de risco	Razão de riscos
Nuliparidade	3
Idade > 40 anos	3
Afrodescendência	1,5
História familiar de DHEG	5
HA crônica	10
Doença renal crônica	20
Síndrome de anticorpos antifosfolipídio	10
Diabetes	2
Gestação gemelar	4
Gene do angiotensinogênio T235	
Homozigoto	20
Heterozigoto	4

HA = hipertensão; DHEG = doença hipertensiva específica da gravidez.
Fonte: ACOG. Hypertension in pregnancy. Technical Bulletin # 219, Janeiro de 1996.

III. A pré-eclâmpsia foi chamada de "doença das teorias", pois muitas **etiologias** foram propostas. Contudo, trabalhos inovadores recentes sugerem que aumentos dos receptores solúveis para o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento transformador beta (TGF-β), denominados respectivamente *sFLT1* e *endoglina*, na circulação materna estão associados à patologia da pré-eclâmpsia. Níveis circulantes mais altos desses receptores solúveis reduzem os níveis biodisponíveis de VEGF e TGF-β, resultando em disfunção endotelial no sistema circulatório materno. Essa disfunção pode manifestar-se como aumento do tônus arterial (hipertensão) e do extravasamento capilar (edema/proteinúria/congestão pulmonar). Não está claro qual insulto desencadeia a elevação inicial de sFLT1 e endoglina em algumas mulheres *versus* outras. Uma sugestão foi a de que a invasão trofoblástica anormal das artérias decíduas maternas com uma resposta imune materna anormal estaria na raiz do problema. Acredita-se que a placentação anormal leva a redução da perfusão placentária e relativa isquemia da placenta. O sFLT1 e a endoglina são proteínas pró-angiogênicas e podem representar uma resposta compensatória da placenta.

IV. DIAGNÓSTICO. A tríade clássica que define a pré-eclâmpsia é hipertensão, proteinúria e edema não-gravitacional. O espectro clínico da pré-eclâmpsia vai do leve ao grave. A maioria das pacientes tem doença leve que surge no fim do terceiro trimestre.

A. Critérios para o diagnóstico de pré-eclâmpsia leve

1. A **hipertensão** é definida como elevação da pressão arterial sistólica para 140 mm Hg e da diastólica para 90 mm Hg em duas medições realizadas com intervalo mínimo de 6 horas. Devem-se realizar as medições na posição sentada e utilizar manguito de tamanho apropriado.
2. A **proteinúria** é definida como excreção mínima de 300 mg no período de 24 horas.
3. O **edema não-gravitacional** (p. ex., na face ou nos membros superiores) também é observado em muitos casos de pré-eclâmpsia, mas não em todos.

B. Critérios para o diagnóstico de pré-eclâmpsia grave

1. **Pressão arterial** sistólica > 160 mm Hg ou diastólica > 110 mm Hg, com as medições diagnósticas sendo realizadas com intervalo mínimo de 6 horas.
2. **Proteinúria** > 5 g por 24 horas.
3. **Sintomas sugestivos de disfunção de órgãos-alvo.** Perturbações visuais como escotomas, diplopia ou cegueira, cefaléia intensa persistente e dor epigástrica.
4. **Edema pulmonar.**
5. **Oligúria** definida como < 500 mL de urina por 24 horas.
6. **Hemólise microangiopática.**
7. **Trombocitopenia.** Definida como contagem plaquetária < 100.000.
8. **Disfunção hepatocelular**. Transaminases elevadas.
9. **Restrição do crescimento intra-uterino (CIUR) ou oligoidrâmnio.**

C. A **síndrome HELLP** (hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetas baixas) constitui uma apresentação alternativa da pré-eclâmpsia associada a coagulação intravascular disseminada (CIVD) e reflete

lesão sistêmica de órgãos-alvo. Com freqüência ocorre sem hipertensão ou proteinúria e, na verdade, talvez tenha uma origem patológica distinta da pré-eclâmpsia.

V. As complicações da pré-eclâmpsia produzem uma **taxa de mortalidade materna** de 3 por 100.000 nascidos vivos nos Estados Unidos. A morbidade materna pode incluir complicações do sistema nervoso central (p. ex., crises epilépticas, hemorragia intracerebral e cegueira), CIVD, insuficiência ou ruptura hepática, edema pulmonar e descolamento prematuro da placenta levando a hemorragia e/ou insuficiência renal aguda materna. A mortalidade fetal aumenta sobremodo à medida que a pressão arterial diastólica e proteinúria maternas se agravam. Pressões diastólicas > 95 mm Hg estão associadas à triplicação da taxa de mortalidade fetal. A morbidade fetal inclui CIUR, acidemia e complicações da prematuridade.

VI. CONSIDERAÇÕES NA ASSISTÊNCIA

A. **O tratamento definitivo da pré-eclâmpsia é o parto.** Contudo, a gravidade da doença, a dilatação/apagamento do colo uterino materno, a idade gestacional ao diagnóstico e a maturidade pulmonar do feto influenciam a assistência obstétrica. O parto geralmente é indicado se os exames forem não-tranqüilizadores em um feto viável ou se o estado clínico da mãe tornar-se instável, independentemente da idade gestacional e da maturidade pulmonar fetal.

B. **O parto deve ser considerado** para todas as pacientes a termo com qualquer grau de pré-eclâmpsia. As pacientes com doença leve e colo uterino desfavorável podem ser monitoradas estreitamente para aguardar um colo mais favorável.

C. Para as pacientes com **gestação pré-termo e pré-eclâmpsia leve**, suas gestações podem continuar com observação estreita, conforme descrito na seção VII, até 37 semanas ou até ocorrer algum evento funesto, como evolução para pré-eclâmpsia grave, testes fetais não-tranqüilizadores ou instabilidade materna.

D. **O parto deve ser considerado em todas as pacientes com pré-eclâmpsia grave.** O tratamento conservador da pré-eclâmpsia grave no início da gestação foi sugerido, com um estudo mostrando que nas gestações entre 28 e 32 semanas, a conduta conservadora resultou em prolongamento médio da gestação em 2 semanas. Contudo, o tratamento conservador da pré-eclâmpsia grave pode estar associado a seqüelas sérias, como insuficiência renal aguda, CIVD, síndrome HELLP, descolamento prematuro da placenta, eclâmpsia e morte fetal intra-uterina. As pacientes devem ser informadas de que o prolongamento da gravidez no contexto de pré-eclâmpsia grave será apenas em benefício do feto, pois a mãe assume riscos para o seu próprio bem-estar. A conduta conservadora deve ser instituída apenas em hospitais que tenham acesso rápido à assistência obstétrica e neonatal imediata.

E. **O tratamento conservador exige hospitalização e vigilância materna e fetal freqüentes.** Deve ser instituído apenas em pacientes cuidadosamente selecionadas após um período inicial de observação para garantir a estabilidade da mulher grávida. As mulheres com hipertensão descontrolada, trombocitopenia, disfunção hepatocelular, edema pulmonar, função renal comprometida ou cefaléia ou alterações visuais persistentes não são candidatas ao manejo conservador da pré-eclâmpsia grave.

F. **Embora uma tentativa de indução do parto não esteja contra-indicada em pacientes com pré-eclâmpsia grave, a taxa de sucesso é baixa.** A equipe de assistência deve ponderar os riscos de progressão da doença contra o tempo necessário para induzir o parto.

VII. MANEJO CLÍNICO DA PRÉ-ECLÂMPSIA LEVE

A. **Manejo anteparto.** O manejo conservador da pré-eclâmpsia leve geralmente inclui hospitalização com repouso no leito e observação materna e fetal estreita. O manejo ambulatorial é uma opção para algumas poucas pacientes cuidadosamente selecionadas, confiáveis e bem assistidas após um período de observação inicial, a fim de avaliar o estado materno e fetal.

1. **Avaliação fetal**

   a. Deve-se realizar uma **ultra-sonografia** inicial no momento do diagnóstico para excluir CIUR e/ou oligoidrâmnio. Também deve-se obter um **teste sem estresse** ou **perfil biofísico.**

   b. Deve-se administrar **betametasona** para acelerar a maturidade fetal se a gestação for < 34 semanas e não houver contra-indicações maternas.

   c. Se o feto mostrar crescimento apropriado com resultados dos exames tranqüilizadores, **os exames devem ser repetidos a intervalos regulares.**

   d. Se o peso fetal estimado for < percentil 10 ou houver oligoidrâmnio (índice do líquido amniótico de 5 cm), **os exames devem ser realizados a intervalos regulares freqüentes** (talvez diariamente) após consideração do parto.

   e. Toda **alteração no estado materno** deve suscitar avaliação do estado fetal.

   f. As **indicações fetais do parto** abrangem restrição grave do crescimento fetal, testes fetais não-tranqüilizadores e oligoidrâmnio.

2. **Avaliação materna**

   a. As mulheres devem ser **avaliadas quanto aos sinais e sintomas** de pré-eclâmpsia e pré-eclâmpsia grave.

   b. A **avaliação laboratorial** inclui hematócrito, contagem plaquetária, medição da excreção urinária de proteína e níveis séricos de creatinina, transaminases e ácido úrico, além do tempo de protrombina/tempo parcial de tromboplastina.

c. **Se os critérios de pré-eclâmpsia leve forem satisfeitos**, os exames laboratoriais devem ser repetidos a intervalos freqüentes. No Brigham and Women's Hospital, as mulheres com pré-eclâmpsia leve repetem os exames laboratoriais duas vezes por semana.
d. As **indicações maternas do parto** incluem idade gestacional ≥ 37 semanas, trombocitopenia (< 100.000), deterioração progressiva da função hepática ou renal, descolamento prematuro da placenta e cefaléias intensas, alterações visuais ou dor epigástrica persistentes.
e. Os **agentes anti-hipertensivos** não são prescritos rotineiramente à mãe porque não se mostraram capazes de melhorar o prognóstico nos casos de pré-eclâmpsia.
f. **Quando o parto precoce está indicado**, nossa conduta é induzir o parto. Deve-se realizar parto cesáreo quando há suspeita de sofrimento fetal, quando a avaliação fetal é impossível ou quando deterioração rápida do estado materno exige um parto diligente (p. ex., síndrome HELLP com contagens plaquetárias decrescentes, descolamento prematuro da placenta).

B. **Manejo intraparto da pré-eclâmpsia**

1. **Sulfato de magnésio** [dose de ataque de 6 g por via intravenosa (IV) seguida por infusão de 2 g/h], usado como profilaxia de crises epilépticas, é iniciado quando a decisão de realizar o parto é tomada e continuado por no mínimo 24 horas após o parto ou até que os sintomas maternos estejam se resolvendo. Mostrou-se que o sulfato de magnésio é o agente de escolha para profilaxia de crises epilépticas em estudos duplo-cegos randomizados que o compararam com placebo e antiepilépticos convencionais. Nas pacientes com alguma contra-indicação ao sulfato de magnésio (p. ex., miastenia *gravis*, hipocalcemia), podem-se usar outros anticonvulsivantes como a fenitoína. Os rins eliminam o sulfato de magnésio, portanto deve-se monitorar o débito urinário cuidadosamente. Os sinais e sintomas de toxicidade materna compreendem perda dos reflexos tendíneos profundos, sonolência, depressão respiratória, arritmia cardíaca e, nos casos extremos, colapso cardiovascular.
2. A **monitoração estreita do balanço hídrico** é fundamental porque a pré-eclâmpsia está associada a disfunção endotelial levando a redução do volume intravascular, edema pulmonar e oligúria.
3. A **hipertensão grave** pode ser controlada com agentes como a hidralazina, o labetalol ou a nifedipina. O nitroprussiato de sódio deve ser evitado antes do parto em virtude da toxicidade fetal em potencial do cianeto. É importante evitar reduções grandes ou abruptas da pressão arterial porque o volume intravascular reduzido e a perfusão uteroplacentária deficiente podem acarretar insuficiência placentária aguda.
4. Recomenda-se **monitoração fetal eletrônica contínua**, dado o risco de comprometimento fetal. Os padrões sugestivos de comprometimento fetal incluem taquicardia persistente, variabilidade mínima ou ausente e desacelerações tardias recorrentes e refratárias às medidas básicas de ressuscitamento. Uma variabilidade reduzida da freqüência cardíaca fetal também pode advir da administração materna de sulfato de magnésio.
5. As pacientes podem receber **anestesia peridural** seguramente se a contagem plaquetária for > 70.000 e não houver evidências de CIVD. Deve-se considerar a instalação precoce de um cateter extradural quando a contagem de plaquetas for razoável e houver a preocupação de que a contagem esteja diminuindo. Toda anestesia deve ser instituída cuidadosamente por profissionais bem treinados e experientes na assistência de mulheres com pré-eclâmpsia, dadas as alterações hemodinâmicas associadas ao distúrbio. Deve-se garantir uma pré-carga adequada para minorar o risco de hipotensão.
6. **Monitoração central invasiva** da mãe raramente é indicada, mesmo no contexto de pré-eclâmpsia grave.

C. **Manejo pós-parto.** O estado da mãe pode agravar-se imediatamente após o parto. Contudo, os sinais e sintomas geralmente começam a resolver-se dentro de 24 a 48 horas e remitem totalmente dentro de 1 a 2 semanas. Como as crises epilépticas eclâmpticas pós-parto costumam ocorrer nas primeiras 48 horas e em geral dentro das primeiras 24 horas após o parto, continua-se o sulfato de magnésio por no mínimo 24 horas. A monitoração estreita do balanço hídrico é mantida. Depois que a diurese materna espontânea começar, pode-se acelerar a recuperação pela administração de diuréticos orais.

VIII. MANEJO DA ECLÂMPSIA

A. Metade das **crises epilépticas da eclâmpsia** ocorre antes do parto, 20% durante o parto e outros 30% no período pós-parto. Embora não exista constelação clara de sintomas que prediga quais pacientes terão uma crise epiléptica, cefaléia é um sintoma precursor freqüentemente relatado.

B. Os **princípios básicos de ressuscitamento materno** devem ser seguidos no manejo inicial de uma crise epiléptica eclâmptica: proteção das vias respiratórias, oxigênio, posição em decúbito lateral esquerdo para prevenir compressão uterina da veia cava, acesso intravenoso e controle da pressão arterial.

C. O sulfato de magnésio deve ser prescrito para **prevenção de crises epilépticas recorrentes.** Se não forem tratadas, 10% das mulheres com crises epilépticas da eclâmpsia terão uma crise recorrente.

D. **Bradicardia fetal transitória** geralmente é observada durante a crise epiléptica seguida por **taquicardia fetal transitória** com perda da variabilidade. Idealmente, o feto deve ser ressuscitado *in utero*.

E. **A eclâmpsia é uma indicação para o parto, mas não necessariamente parto cesáreo.** Nenhuma intervenção deve ser iniciada até que a estabilidade materna esteja garantida e a crise epiléptica tenha cessado. Em virtude do risco de CIVD, os parâmetros da coagulação devem ser avaliados e hemoderivados apropriados solicitados, se necessário.

F. Deve-se realizar **exame neurológico** depois que a paciente recuperar-se da crise epiléptica. Se a crise epiléptica for atípica ou algum déficit neurológico persistir, um **exame de neuroimagem** está indicado.

IX. **RISCO DE RECORRÊNCIA.** As pacientes com história de pré-eclâmpsia estão sob risco aumentado de doença hipertensiva em gestações subseqüentes. O risco de recorrência chega a 40% nas mulheres com pré-eclâmpsia antes de 30 semanas de gestação, em contraste com 10% ou menos naquelas com pré-eclâmpsia leve próximo ao termo. Doença grave e eclâmpsia também estão associadas a recorrência. Existem diferenças raciais, e as mulheres afro-descendentes apresentam taxas de recorrência mais altas. A taxa de recorrência da síndrome HELLP é de aproximadamente 5%. A presença de trombofilia também confere risco mais alto.

X. **RISCO DE HIPERTENSÃO CRÔNICA.** A pré-eclâmpsia pode estar ligada ao desenvolvimento de hipertensão crônica em época posterior da vida da mãe. As mulheres com pré-eclâmpsia recorrente, aquelas com pré-eclâmpsia de início precoce e as multíparas com diagnóstico de pré-eclâmpsia (ainda que não seja recorrente) estão sob risco aumentado.

XI. **INOVAÇÕES E TRATAMENTOS PROPOSTOS**

A. Diversos ensaios analíticos baseados nos níveis de sFLT1 e proteínas relacionadas estão sendo estudados e poderão oferecer uma técnica diagnóstica adicional no futuro próximo.

B. A **aspirina em dose baixa** foi avaliada como possível profilático. Contudo, nenhum benefício claro foi demonstrado. Na verdade, há algumas sugestões de risco mais alto de descolamento prematuro da placenta nas pacientes que recebem aspirina em dose baixa.

C. Embora estudos iniciais tenham sugerido que a **suplementação antenatal de cálcio** poderia reduzir a incidência de distúrbios hipertensivos na gravidez, um grande estudo controlado com placebo patrocinado pelo National Institutes of Health não detectou qualquer benefício da suplementação para mulheres nulíparas sadias.

D. O entusiasmo recente pela terapia antioxidante também foi minorado depois que um estudo bem executado mostrou que a suplementação de vitamina E durante a gravidez está associada a risco mais alto de desfecho adverso em comparação com placebo.

E. A eficácia da **terapia com heparina** para a prevenção da pré-eclâmpsia em mulheres com trombofilia genética é desconhecida.

XII. **IMPLICAÇÕES PARA O RECÉM-NASCIDO**

A. Os recém-nascidos de mães com pré-eclâmpsia moderada ou grave podem ter evidências de **CIUR** (veja os Caps. 1 e 3) e com freqüência nascem prematuramente. Eles podem tolerar mal o trabalho de parto e necessitar de ressuscitamento.

B. **Os medicamentos utilizados antes e durante o parto** podem prejudicar o feto.

1. Às vezes observam-se **seqüelas a curto prazo da hipermagnesemia**, como hipotonia e depressão respiratória (veja o Cap. 29B). A administração materna prolongada de sulfato de magnésio raramente esteve associada a anormalidades paratireóideas neonatais e outras anormalidades da homeostase do cálcio.
2. Os **medicamentos anti-hipertensivos**, como os bloqueadores dos canais de cálcio, podem ter efeitos fetais, incluindo hipotensão nos bebês. Os agentes anti-hipertensivos e o sulfato de magnésio geralmente não contra-indicam o aleitamento materno.
3. A **terapia com aspirina em dose baixa** não parece aumentar a incidência de hemorragia intracraniana, equimoses assintomáticas, sangramento pelo local de circuncisão ou hipertensão pulmonar persistente.
4. Aproximadamente um terço dos recém-nascidos de mães com pré-eclâmpsia tem **contagens plaquetárias baixas ao nascimento**, mas em geral as contagens sobem rapidamente até níveis normais. Cerca de 40 a 50% dos neonatos têm neutropenia, que costuma resolver-se antes de 3 dias de vida. Esses bebês podem estar sob risco aumentado de infecção neonatal.

Leituras Sugeridas

American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin 33: Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. January 2002.

Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350:672–83.

Roberts JM. Pregnancy-related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-fetal medicine*, 5th ed, Philadelphia: WB Saunders, 2004.

Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, et al. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks gestation: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:818–822.

Sibai BM, Taslimi M, Abdella TN, et al. Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:32–37.

AVALIAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO
ANAMNESE E EXAME FÍSICO DO RECÉM-NASCIDO

3A

William D. Cochran e Kimberly G. Lee

I. ANAMNESE. As histórias familiar, materna, gestacional e perinatal devem ser revistas (veja o Quadro 3A.1).

II. EXAME FÍSICO NEONATAL DE ROTINA. Embora não existam estatísticas, o primeiro exame de rotina provavelmente revela mais anormalidades do que qualquer outro exame físico rotineiro.

A. Exame geral. No exame inicial, deve-se dirigir a atenção para determinar (i) se alguma anomalia congênita está presente, (ii) se o recém-nascido realizou uma transição bem-sucedida da vida fetal para a respiração de ar, (iii) em que medida a gestação, o trabalho de parto, o nascimento, analgésicos ou anestésicos afetaram o neonato e (iv) se ele apresenta algum sinal de infecção ou doença metabólica.

1. O neonato deve ser despido. Neonatos despidos se resfriam facilmente, assim eles não devem ser mantidos descobertos por um longo período, a menos que estejam dentro ou embaixo de um dispositivo aquecedor. A inspeção geral de um recém-nascido despido permite avaliar rapidamente se grandes anomalias estão presentes, se há icterícia ou coloração de mecônio e se ele está tendo dificuldade em adaptar-se à respiração de ar. Pelo menos metade de todos os neonatos apresentarão icterícia, embora geralmente apenas no seu pico, no terceiro ou quarto dia de vida. A icterícia visível significa que o nível de bilirrubina é de no mínimo 5 mg/dL.
2. Em geral, convém examinar os recém-nascidos na ordem citada porque eles estarão mais quietos no início, quando você mais necessita da cooperação deles. Se o neonato estiver impaciente, ofereça-lhe um dedo enluvado para sugar.

B. Sistema cardiorrespiratório

1. **Cor.** A cor da pele provavelmente é o índice mais importante da função cardiorrespiratória. Uma cor boa em neonatos brancos significa um tom rosa-avermelhado generalizado, exceto por possível cianose das mãos, dos pés e às vezes dos lábios (acrocianose). As mucosas de neonatos de pele escura são indicadores mais fidedignos de cianose do que a pele. Os recém-nascidos de mães diabéticas e os prematuros são mais róseos que a média, e bebês pós-termo são mais pálidos.
2. A **freqüência respiratória** geralmente é de 40 a 60 incursões/minuto. Todos os neonatos exibem respiração **periódica** em vez de regular, e nos prematuros esse padrão é mais evidente do que em bebês a termo. Portanto, os neonatos podem respirar a uma freqüência razoavelmente regular por cerca de um minuto e então ter um breve período sem respiração (em geral 5–10 segundos). A **apnéia**, freqüentemente definida como períodos de ausência da respiração durante os quais a cor do bebê muda de normal para graus de cianose, é anormal, enquanto a respiração periódica é normal. A apnéia é um prolongamento anormal da respiração periódica (veja o Cap. 24I).
3. Em recém-nascidos aquecidos, não deve haver gemência expiratória e pouco ou nenhum batimento das asas do nariz. Durante o choro, os neonatos (especialmente prematuros) exibem retrações torácicas leves; se não forem acompanhadas de gemência, tais retrações são consideradas normais.
4. Quando um recém-nascido está róseo e respirando sem retrações ou gemidos a uma freqüência < 60 incursões/minuto, o sistema respiratório geralmente está intacto. Uma doença respiratória significativa na ausência de taquipnéia é rara, a menos que o bebê também tenha depressão grave do sistema nervoso central (SNC). Estertores, bulhas cardíacas ou murmúrio respiratório reduzidos, ou assimetria do murmúrio respiratório às vezes são encontrados em um recém-nascido assintomático e podem revelar doença oculta que é confirmada por radiografia de tórax (p. ex., dextrocardia, pneumotórax, pneumomediastino).
5. Deve-se examinar o **coração.** O examinador deve observar a atividade precordial, a freqüência, o ritmo, as características das bulhas cardíacas e a presença ou não de sopros.
   a. Deve-se definir se o coração está no lado direito ou esquerdo, por meio da ausculta e palpação.
   b. A **freqüência cardíaca** é normalmente de 120 a 160 batimentos/minuto. Varia com mudanças na atividade do neonato, subindo quando ele está chorando ativo, ou respirando rapidamente, e caindo quando ele está quieto e respirando lentamente. Para alguns, esse alentecimento fisiológico fornece um indicador importante de que não há estresse cardíaco significativo. Um ou outro recém-nascido a termo ou pós-maturo pode ter, em repouso, uma freqüência cardíaca inferior a 100. Em neonato normal, a freqüência cardíaca aumenta se ele for estimulado.
   c. Os **sopros** têm menor importância no período neonatal do que em qualquer outra época. Os recém-nascidos podem ter anomalias cardíacas gravíssimas sem quaisquer sopros. Por outro lado, um canal

QUADRO 3A.1 Aspectos Importantes das Histórias Materna e Perinatal

HISTÓRIA FAMILIAR
- Doenças hereditárias (p. ex., distúrbios metabólicos, hemofilia, fibrose cística, rins policísticos, história de mortes perinatais)

HISTÓRIA MATERNA
- Idade
- Tipo sanguíneo
- Transfusões
- Sensibilização para grupos sanguíneos
- Doença materna crônica
- Diabetes
- Hipertensão arterial
- Doenças renais
- Cardiopatias
- Distúrbios hemorrágicos
- Doenças sexualmente transmissíveis, incluindo herpes e HIV/AIDS
- Infertilidade e FIV
- Infecções ou exposições recentes

GESTAÇÕES PRÉVIAS: PROBLEMAS E DESFECHOS
- Abortos
- Morte fetal
- Mortes neonatais
- Prematuridade
- Pós-maturidade
- Malformações
- Síndrome de desconforto respiratório
- Icterícia
- Apnéia

HISTÓRIA MEDICAMENTOSA
- Medicamentos
- Abuso de drogas
- Álcool
- Tabagismo

GESTAÇÃO ATUAL
- Idade gestacional provável
- Início dos movimentos fetais (normalmente 16–18 semanas)
- Coração fetal audível com fetoscópio (normalmente 18–20 semanas)
- Resultados de quaisquer exames fetais (p. ex., amniocentese, ultra-som, estrióis, monitoração fetal, testes da maturidade pulmonar fetal e triagem de infecções pré-natais [hepatite, estreptococos do grupo B, sífilis etc.])
- Pré-eclâmpsia
- Sangramento
- Traumatismo
- Infecção
- Cirurgia
- Poliidrâmnio
- Oligoidrâmnio
- Glicocorticóides
- Agentes supressores do trabalho de parto
- Antibióticos

PARTO E NASCIMENTO (PERINATAL)
- Apresentação
- Início do trabalho de parto
- Ruptura das membranas
- Duração do trabalho de parto
- Febre
- Monitoração fetal
- Líquido amniótico (sangue, mecônio, volume)

(*continua*)

QUADRO 3A.1 *(Continuação)*

Analgésicos Anestesia Oxigenação e perfusão maternas Método do parto Avaliação inicial na sala de parto (choque, asfixia, traumatismo, anomalias, temperatura, infecção) Escores de Apgar Ressuscitamento Exame da placenta

HIV = vírus da imunodeficiência humana; AIDS = síndrome de imunodeficiência adquirida; FIV = fertilização *in vitro.*

arterial que está se fechando pode gerar um sopro que é apenas transitório, mas no momento muito alto e preocupante. Ritmos de galope podem ser um achado funesto, enquanto a presença de B_2 desdobrada é tranqüilizadora.

d. Se houver alguma dúvida após a ausculta ou se o exame revelar um coração anormalmente posicionado, grande demais ou hiperativo, a **radiografia de tórax** é o melhor meio de investigação adicional. Bulhas cardíacas distantes, especialmente se acompanhadas de sintomas respiratórios, com freqüência decorrem de pneumotórax ou pneumomediastino.

e. Os **pulsos femorais** devem ser palpados, porém com freqüência são débeis nos primeiros 2 dias. Se houver dúvida sobre os pulsos femorais no momento da alta, deve-se verificar a pressão arterial nos membros superiores e inferiores. Em neonatos com coarctação, os pulsos e as pressões podem ser normais nos primeiros dias de vida, enquanto o canal arterial ainda está aberto (veja o Cap. 25).

C. **Abdome.** O exame abdominal de recém-nascidos difere daquele de lactentes maiores no fato de que pode-se utilizar de novo a observação de maneira vantajosa.

1. Os órgãos abdominais anteriores (p. ex., fígado, baço, intestino) muitas vezes são visíveis através da parede abdominal, especialmente em neonatos magros ou prematuros. A borda do fígado às vezes é vista, e o padrão intestinal é facilmente observado. A assimetria devida a anomalias congênitas ou massas freqüentemente é reconhecida pela observação.

2. Durante a palpação do abdome, comece com pressão ou movimentos delicados, dos quadrantes inferiores para os superiores para encontrar a borda do fígado ou baço. Tente reconhecer a consistência amolecida sobre o intestino em comparação com a consistência mais firme sobre o fígado ou outros órgãos ou massas. O fígado neonatal normal estende-se por 2 a 2,5 cm abaixo da margem costal. O baço em geral é impalpável. Tenha em mente que pode haver *situs inversus.*

3. Após palpação delicada do abdome, a **palpação profunda** é possível, não apenas devido à ausência de musculatura desenvolvida, como também porque não há alimento e há pouco ar no intestino. Deve-se procurar por rins anormais, ausentes ou mal posicionados e outras massas profundas. Apenas durante os primeiros 2 dias de vida é possível palpar os rins rotineiramente com relativa facilidade e fidedignidade (veja o Cap. 31).

D. **Genitália e reto**

1. **Sexo masculino**

a. Os meninos quase sempre têm **fimose** intensa.

b. A **bolsa escrotal** tende a ser bem grande, porque é o análogo embrionário dos lábios femininos e, portanto, respondeu aos hormônios maternos.

c. **Hidrocele** é comum, mas a menos que seja do tipo comunicante, desaparecerá com o tempo sem ser o precursor de uma hérnia inguinal.

d. Os **testículos** devem ser palpados, com epidídimo e ducto deferente identificados. É mais fácil encontrar os testículos descendo-se um dedo desde o anel interno de cada lado do corpo superior do pênis, desse modo empurrando e retendo os testículos na bolsa escrotal. Cada testículo deve ser do mesmo tamanho, e eles não devem ter coloração azulada (sinal de torção) através da pele escrotal.

e. Se presente, deve-se registrar o grau de **hipospadia.**

f. Devem-se medir o comprimento e a largura do pênis. Um comprimento menor que 2,5 cm é anormal e requer avaliação (veja o Cap. 30). Torção do pênis ocorre em 1,5% dos neonatos normais do sexo masculino.

2. **Sexo feminino**

a. A genitália feminina a termo é notória por seus **lábios maiores** proeminentes.

b. Às vezes observa-se um **apêndice mucoso** na parede da vagina.

c. **Corrimento** vaginal, em geral de cor branco-cremosa, é comumente encontrado e, em algumas meninas, substituído por pseudomenstruação após o segundo dia.

d. Devem-se sempre afastar os **lábios** e pesquisar cistos da parede vaginal, hímen imperfurado ou outras anomalias menos comuns.

3. O **ânus** e o **reto** devem ser inspecionados cuidadosamente quanto a perviedade, posição e tamanho (diâmetro normal de 10 mm). Às vezes, fístulas grandes são confundidas com um ânus normal, mas a observação cuidadosa mostrará que uma fístula é anterior ou posterior à localização habitual do ânus normal.

E. **Pele** (veja o Cap. 34). A epiderme do recém-nascido (especialmente se prematuro) é fina; por isso, o sangue capilar oxigenado torna-a bastante rósea. As anormalidades comuns incluem **mílio** diminuto (glândulas sudoríparas obstruídas) no nariz, nevos de pigmentação castanha incomum espalhados por qualquer parte corporal e as chamadas **manchas mongólicas**. Estas são áreas azuladas e freqüentemente grandes vistas mais comumente no dorso, nas nádegas ou nas coxas que esmaecem ligeiramente durante o primeiro ano de vida.

O **eritema tóxico** às vezes é observado ao nascimento, porém é mais comum no segundo ou terceiro dia de vida. Essas lesões papulosas sobre base eritematosa são mais freqüentes no tronco do que nos membros e desaparecem sem tratamento por volta de 1 semana de vida.

Deve-se pesquisar **icterícia.**

F. **Linfonodos** palpáveis são encontrados em um terço dos neonatos normais. Em geral medem menos de 12 mm em diâmetro e localizam-se nas regiões inguinal, cervical e às vezes axilar.

G. **Membros, coluna vertebral e articulações** (veja o Cap. 28)

1. **Membros.** Anomalias dos dedos (ausência, excesso de dedos, sindactilia ou posição anormal), pé torto e luxação do quadril são os problemas comuns. Em virtude da posição do feto, muitos neonatos apresentam adução da parte anterior do pé, arqueamento tibial ou até mesmo torção tibial. A adução da parte anterior do pé, se corrigível com alongamento, freqüentemente se corrige dentro de semanas e não deve causar preocupação. Graus leves de arqueamento ou torção tibial também são normais. A redução dos movimentos de um braço deve levantar suspeita de **paralisia de Erb** ou **fratura** de uma clavícula ou outro osso (veja o Cap. 20).

2. Para avaliar a presença de **luxação do quadril** (se presente, lembre-se de que a cabeça do fêmur desloca-se mais freqüentemente para cima e para trás), coloque as pernas do neonato na posição de rã. Com o dedo médio sobre o trocanter maior e o polegar e dedo indicador segurando o joelho, tente reintroduzir a cabeça femoral no acetábulo empurrando para cima e para longe do colchão com o dedo médio e em direção ao colchão e lateralmente com o polegar no joelho. Se a luxação estiver presente, um movimento ascendente nítido da cabeça femoral será sentido quando ela retorna ao acetábulo. "Cliques" do quadril, devidos ao movimento do ligamento da cabeça do fêmur no acetábulo, são muito mais comuns do que a luxação do quadril (*clunks* do quadril) e não são motivo de preocupação. Mostrou-se que nem todas as luxações de quadril estão presentes ao nascimento, daí a designação recente de "displasia do quadril relacionada com o desenvolvimento".

3. **Dorso.** O recém-nascido deve ser virado e segurado com a face para baixo sobre a sua mão. Deve-se examinar o dorso, especialmente as regiões lombar e sacral. Procure atentamente por tratos sinusais pilonidais e pequenas tumefações moles na linha média que possam indicar meningocele pequena ou outra anomalia (veja o Cap. 27D).

H. **Cabeça, pescoço e boca**

1. **Cabeça**

a. O **perímetro cefálico** do recém-nascido a termo é de 33 a 38 cm.

b. O **couro cabeludo** do neonato deve ser inspecionado à procura de cortes ou equimoses devidos à aplicação de fórceps ou eletrodos de monitoração fetal. Inspecione lateralmente à procura de erosões pelas espinhas ósseas da pelve materna, que podem ser difíceis de ver embaixo dos cabelos. Aplasia do couro cabeludo também pode estar presente.

c. A **bossa** (edema do couro cabeludo por compressão durante o trabalho de parto) deve ser avaliada para determinar se há céfalo-hematomas incipientes subjacentes; os **céfalo-hematomas** geralmente assumem seu tamanho pleno no terceiro ou quarto dia.

d. A **mobilidade das linhas de sutura** excluem **craniossinostose**. Verifica-se a mobilidade colocando cada um dos polegares em lados opostos da sutura e pressionando alternadamente enquanto se sente o movimento. O crânio deve ser examinado para **plagiocefalia por deformação.**

e. O grau de **modelagem dos ossos cranianos** deve ser registrado, e pode ser considerável. Em geral, a modelagem remite dentro de 5 dias.

f. Alguns neonatos têm **craniotabes**, um efeito mole em bola de pingue-pongue dos ossos do crânio (em geral os parietais). É mais comum em neonatos pós-maturos ou dismaturos. Se presente, o craniotabes costuma ser apenas um achado casual que desaparece em questão de semanas, mesmo se marcante ao nascimento.

g. **Fontanelas.** Desde que o perímetro cefálico esteja dentro de limites normais e haja movimento das linhas de sutura, não é preciso prestar muita atenção ao tamanho (grande ou pequeno) das fon-

tanelas. Fontanelas muito grandes refletem retardo na ossificação e podem estar associadas a hipotireoidismo (veja o Cap. 2B), síndromes de trissomia, desnutrição intra-uterina, hipofosfatasia, raquitismo e osteogênese imperfeita. A tensão normal é aquela em que a fontanela amolece quando o neonato é colocado na posição sentada.

h. **Orelhas**. Observe o tamanho, a forma, a posição e a presença de canais auditivos, bem como tratos sinusais, depressões ou apêndices cutâneos pré-auriculares.

2. Examina-se o **pescoço** quanto a amplitude dos movimentos, bócio e tratos sinusais do ducto tireoglosso ou arcos branquiais. Às vezes, observa-se assimetria acentuada com concavidade profunda de um lado. Embora o iniciante possa interpretá-la como possível agenesia de um músculo ou grupo muscular, essa assimetria decorre mais comumente da postura fetal com a cabeça inclinada para um lado (**assinclitismo**). Isso é facilmente confirmado observando-se que a linha da gengiva mandibular não é paralela à linha maxilar — evidência adicional de pressão desigual sobre a face porque a cabeça permaneceu inclinada *in utero* ao longo do tempo (veja o Cap. 28).

3. A **boca** deve ser inspecionada para garantir que não há fendas no palato duro ou mole, fendas gengivais ou dentes decíduos. Raramente, aparecem cistos na gengiva ou embaixo da língua. As **pérolas de Epstein** (pequenos cistos de inclusão brancos agrupados em torno da linha média na junção dos palatos duro e mole) são normais.

I. **Exame neurológico**. Já se escreveu muito sobre os exames neurológicos neonatais, mas será necessário aprender mais para que o exame se torne uma avaliação precisa — sobretudo com importância em termos prognósticos — quando realizado ao nascimento. Um exame neurológico detalhado e minucioso revelará mais que um superficial. Muitos médicos experientes se recordam de um recém-nascido com hidranencefalia ou lesão neurológica interna grosseira similar que passou totalmente despercebido por um exame neurológico cuidadoso, depois diagnosticado por ultra-sonografia transfontanela ou até mesmo por simples transiluminação.

1. Provavelmente as informações mais confiáveis que são obtidas rapidamente surgem enquanto o neonato é manuseado nas partes iniciais do exame físico. Com a experiência, o examinador é capaz de executar pelo menos dois exames ao mesmo tempo, isto é, o exame de sistemas orgânicos e fisiológicos e uma avaliação neurológica simultânea. A simetria dos movimentos e da postura, o tônus corporal e a resposta ao ser manipulado e incomodado (isto é, chorar e aquietar-se apropriadamente) podem ser avaliados enquanto outras partes corporais são examinadas.

2. A quantidade de choro deve ser observada cuidadosamente, bem como sua tonalidade. Quando o bebê está chorando, deve-se pesquisar a presença de fraqueza do sétimo nervo craniano (o lado afetado da face não se rebaixa). A **paralisia de Erb**, se presente, geralmente é revelada pela ausência de movimentos do ombro e braço; o braço permanece em repouso ao lado do corpo em vez de normalmente fletido com o punho próximo à boca. A presença de abalos que desaparecem na posição em decúbito ventral costuma ser benigna (veja o Cap. 27A). Choro persistente deve suscitar uma pesquisa de causas de dor (p. ex., fratura).

3. Os componentes essenciais do exame neurológico (além das informações adquiridas enquanto se executam outros componentes do exame físico) são cobertos através das seguintes manobras:

   a. Ponha seus dedos indicadores nas palmas do recém-nascido para avaliar a preensão palmar. Em seguida, segure os dedos do neonato entre seu polegar e dedo indicador e puxe-o para a posição sentada. Observe os graus de retardo e controle da cabeça; lembre-se que um bebê chorando freqüentemente atira a cabeça para trás por raiva. O neonato deve ser seguro na posição sentada e o tronco movido para a frente e para trás a fim de avaliar o controle da cabeça. Então, deixe o tronco e a cabeça caírem lentamente para trás.

   b. Para testar o reflexo de Moro, remova seus dedos das mãos do neonato logo antes de a cabeça encostar no colchão, deixando que ele caia sobre o dorso. Em geral, o reflexo de Moro aparecerá, porém um reflexo "completo" é demonstrável em apenas 20% dos casos.

   c. Um toque no lábio superior lateralmente leva a maioria dos neonatos a girar em direção ao estímulo e abrir a boca; quanto mais faminto e vigoroso for o recém-nascido, mais intensa é a resposta dos pontos cardeais. A introdução de um bico na boca suscita uma resposta de sucção.

4. O **reflexo da marcha (e do apoio plantar)** pode ser suscitado segurando-se o bebê ereto com os pés sobre o colchão e, então, fazer com que ele se incline para a frente. Esse movimento anterógrado freqüentemente desencadeia uma ação de passos alternados lentos. Contudo, muitos neonatos normais não demonstram o reflexo.

5. O **exame comportamental** completo depende mais da interação neonato–examinador. Grande parte depende da vigília relativa do bebê, se ele acaba de ser alimentado ou não e, até certo ponto, do uso de analgesia e anestesia durante o parto. A abertura ocular é obtida quando o bebê está sugando ou é segurado verticalmente. Alguns recém-nascidos parecem estar alertas e ouvir quando alguém lhes fala com voz agradável. Quase todos os bebês gostam de ser acariciados. Se algumas dessas respostas comportamentais não forem obtidas, podem indicar problemas temporários ou permanentes. O exame comportamental mais detalhado também envolve a habituação a estímulos repetidos de vários tipos (nocivos e outros) que não será discutida aqui.

J. **Perímetro cefálico e comprimento.** Tais medidas geralmente são obtidas por último no exame. O perímetro cefálico de um recém-nascido a termo (38 a 40 semanas) de peso normal (2,7–3,6 kg) geralmente é de 33 a 38 cm. O comprimento é de 48 a 53 cm.

K. **Exame ocular.** Os olhos devem ser examinados quanto à presença de hemorragias esclerais, icterícia, exsudato conjuntival, cor da íris, tamanho e igualdade pupilares, movimentos dos músculos extra-oculares e centralização. Deve-se pesquisar o reflexo vermelho, bem como cataratas. O glaucoma manifesta-se por uma córnea grande e turva. A córnea normal em neonatos mede $< 10,5$ mm no diâmetro horizontal. Nos primeiros 2 dias de vida, pálpebras edematosas às vezes impossibilitam o exame ocular. Nesse caso, registra-se a impossibilidade do exame, para que os olhos sejam examinados depois.

III. **EXAME NA ALTA.** Por ocasião da alta, reexamina-se o recém-nascido com os seguintes pontos em mente:

A. **Coração.** Aparecimento de sopros, cianose, insuficiência, pulsos femorais.
B. **SNC.** Tensão das fontanelas, suturas, atividade.
C. **Abdome.** Quaisquer massas previamente despercebidas, fezes, débito urinário.
D. **Pele.** Icterícia, piodermite.
E. **Cordão umbilical.** Infecção.
F. **Infecção.** Sinais de sepse.
G. **Alimentação.** Golfadas, vômitos, distensão, grau de perda (ou ganho) ponderal, desidratação.
H. **Competência dos pais.** Para oferecer cuidados adequados.
I. **Acompanhamento.** Consulta de acompanhamento marcada com o pediatra da criança.

Leituras Sugeridas

Bamji M, Stone RK, Kaul A, et al. Palpable lymph nodes in healthy newborns and infants. *Pediatrics* 1986; 78:573.

Ben-Ari J, Merlob P, Mimouni F, et al. Characteristics of the male genitalia in the newborn. *J Urol* 1985; 135:521.

Brazelton TB. *Neurobehavioral assessment scale*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1973.

El-Haddao M, Corkery JJ. The anus in the newborn. *Pediatrics* 1985; 76:927.

Faix RG. Fontanelle size in black and white term newborn infants. *J Pediatr* 1982; 100:304.

Nelson LB. *Pediatric ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders, 1984.

Scanlon JW. *A system of newborn physical examination*. Baltimore: University Park Press, 1979.

3B

IDENTIFICAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO DE ALTO RISCO E AVALIAÇÃO DA IDADE GESTACIONAL, PREMATURIDADE, PÓS-MATURIDADE E NEONATOS GRANDES PARA A IDADE GESTACIONAL E PEQUENOS PARA A IDADE GESTACIONAL

Kimberly G. Lee

I. Os **recém-nascidos de alto risco** estão associados a determinados distúrbios; quando um ou mais desses neonatos estão internados, a equipe do berçário deve ser informada e preparar-se para possíveis dificuldades. Sangue do cordão umbilical e a placenta devem ser preservados após o parto em todos os casos de nascimento de alto risco, incluindo aqueles que envolvam transferência de outro hospital, pois um diagnóstico difícil como a toxoplasmose pode ser definido com base na patologia da placenta.

Os seguintes fatores estão associados a recém-nascidos de alto risco:

A. **Características maternas e risco associado para o feto ou neonato**

1. **Idade no momento do parto**
   a. **Acima de 40 anos.** Anormalidades cromossômicas, macrossomia, crescimento intra-uterino restrito (CIUR), perda sanguínea (descolamento prematuro da placenta, placenta prévia).
   b. **Abaixo de 16 anos.** CIUR, prematuridade, maus-tratos/negligência infantis (a própria mãe pode sofrer maus-tratos).
2. **Fatores pessoais**
   a. **Pobreza.** Prematuridade, infecção, CIUR.
   b. **Tabagismo.** CIUR, aumento da mortalidade perinatal.
   c. **Uso de drogas/álcool.** CIUR, síndrome do álcool fetal, síndrome de abstinência, síndrome de morte súbita do lactente, maus-tratos/negligência infantis.

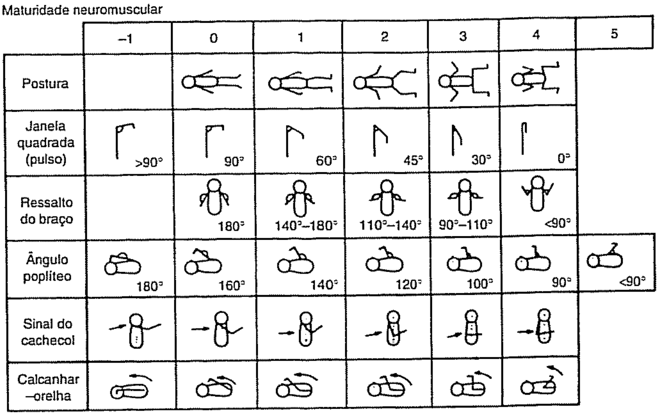
d. **Dieta carente.** CIUR leve à morte fetal na desnutrição grave.
e. **Traumatismo (agudo, crônico).** Descolamento prematuro da placenta, morte fetal, prematuridade.

3. **Distúrbios clínicos maternos e risco associado para o feto ou recém-nascido**
   a. **Diabetes mellitus.** Anomalias congênitas, parto de natimorto, síndrome de desconforto respiratório (SDR), hipoglicemia, macrossomia/tocotraumatismo (veja o Cap. 2A).
   b. **Doença tireóidea.** Bócio, hipotireoidismo, hipertireoidismo (veja o Cap. 2B).
   c. **Doença renal.** CIUR, parto de natimorto, prematuridade.
   d. **Infecção do trato urinário.** Prematuridade, sepse.
   e. **Doença cardíaca ou pulmonar.** CIUR, parto de natimorto, prematuridade.
   f. **Hipertensão (crônica ou relacionada com a gravidez).** CIUR, parto de natimorto, asfixia, prematuridade.
   g. **Anemia.** CIUR, parto de natimorto, asfixia, prematuridade, hidropisia.
   h. **Isoimunização (antígenos eritrocitários).** Parto de natimorto, anemia, icterícia, hidropisia.
   i. **Isoimunização (antígenos plaquetários).** Parto de natimorto, sangramento.
   j. **Trombocitopenia.** Parto de natimorto, sangramento.
4. **História obstétrica e risco associado para o feto ou recém-nascido**
   a. **História pregressa de bebê com prematuridade, icterícia, SDR ou anomalias.** O mesmo na gestação atual.
   b. **Medicamentos maternos.** Veja os Apêndices B e C.
   c. **Sangramento no início da gravidez.** Parto de natimorto, prematuridade.
   d. **Hipertermia.** Morte fetal, anomalias fetais.
   e. **Sangramento no terceiro trimestre.** Parto de natimorto, anemia.
   f. **Amniorrexe prematura.** Infecção/sepse.
   g. **Infecções TORCH.** Veja o Cap. 23.
   h. **Traumatismo.** Morte fetal, prematuridade.

B. **Distúrbios fetais e risco associado para o feto ou recém-nascido**
   1. **Gestação múltipla.** Prematuridade, síndrome de transfusão fetofetal, CIUR, asfixia, tocotraumatismo.
   2. **CIUR.** Morte fetal, anomalias congênitas, asfixia, hipoglicemia, policitemia.
   3. **Macrossomia.** Anomalias congênitas, tocotraumatismo, hipoglicemia.
   4. **Posição/apresentação fetal anormal.** Anomalias congênitas, tocotraumatismo, hemorragia.
   5. **Anormalidade da freqüência ou do ritmo cardíaco fetal.** Hidropisia, asfixia, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio atrioventricular.
   6. **Atividade reduzida.** Morte fetal, asfixia.
   7. **Poliidrâmnio.** Anencefalia, outros distúrbios do sistema nervoso central (SNC), distúrbios neuromusculares, problemas de deglutição (p. ex., agnatia, atresia esofágica), quilotórax, hérnia diafragmática, onfalocele, gastrosquise, trissomia, tumores, hidropisia, isoimunização, anemia, insuficiência cardíaca, infecção intra-uterina, incapacidade de concentrar a urina, diabetes materno. (Também pode estar associado a feto grande porém de resto normal.)
   8. **Oligoidrâmnio.** CIUR, insuficiência placentária, pós-maturidade, morte fetal, sofrimento intraparto, agenesia renal, hipoplasia pulmonar, deformações.

C. **Distúrbios do parto e do nascimento e risco associado para o feto ou recém-nascido**
   1. **Parto prematuro.** SDR, outras questões de prematuridade (veja o Cap. 6).
   2. **Parto pós-termo (ocorre mais de 2 semanas após o termo).** Parto de natimorto, asfixia, aspiração de mecônio (veja VI).
   3. **Febre materna.** Infecção/sepse.
   4. **Hipotensão materna.** Parto de natimorto, asfixia.
   5. **Parto rápido.** Tocotraumatismo, hemorragia intracraniana (HIC), retenção de líquido pulmonar fetal/taquipnéia transitória.
   6. **Parto prolongado.** Parto de natimorto, asfixia, tocotraumatismo.
   7. **Apresentação anormal.** Tocotraumatismo, asfixia.
   8. **Tetania uterina**
   9. **Líquido amniótico tinto de mecônio.** Parto de natimorto, asfixia, síndrome de aspiração meconeal, hipertensão pulmonar persistente.
   10. **Prolapso de cordão umbilical**
   11. **Parto cesáreo.** SDR, retenção de líquido pulmonar fetal/taquipnéia transitória, perda sanguínea.
   12. **Analgesia e anestesia obstétricas.** Depressão respiratória, hipotensão, hipotermia.
   13. Anomalias placentárias.
       a. **Placenta pequena.** CIUR.
       b. **Placenta grande.** Hidropisia, diabetes materno, neonato grande.
       c. **Placenta e/ou vasos umbilicais lacerados.** Perda sanguínea.
       d. **Fixação anormal dos vasos à placenta.** Perda sanguínea.

Maturidade neuromuscular



Maturidade física

	–1	0	1	2	3	4	5
Pele	Pegajosa, friável, transparente	Gelatinosa, vermelha, translúcida	Lisa, rósea, veias visíveis	Descamação superficial e/ou exantema, poucas veias	Fissuras, áreas pálidas, veias raras	Pergaminho, fissuras profundas, sem vasos	Coriácea, fissurada, enrugada
Lanugem	Nenhum	Esparso	Abundante	Adelgaçamento dos pêlos	Áreas sem pêlos	A maior parte não tem pêlos	
Face plantar	Calcanhar –dedos 40-50 mm:–1 <40 mm:–2	>50mm Sem pregas	Marcas vermelhas tênues	Sulcos transversais apenas anteriores	Sulcos nos 2/3 anteriores	Sulcos em toda a planta	
Mama	Imperceptível	Mal é perceptível	Aréola plana Não há broto	Aréola pontilhada Broto de 1–2 mm	Aréola elevada Broto de 3–4 mm	Aréola plena Broto de 5–10 mm	
Olho/ Orelha	Pálpebras fundidas Frouxamente: –1 Estreitamente: –2	Pálpebras abertas Pavilhão plano, permanece dobrado	Pavilhão um pouco encurvado; mole, ressalto lento	Pavilhão bem encurvado; mole, mas ressalto rápido	Formado e firme, ressalto instantâneo	Cartilagem espessa, orelha rígida	
Genitália masculina	Escroto plano, liso	Escroto vazio, rugas tênues	Testículos no canal superior Rugas raras	Testículos descendentes Poucas rugas	Testículos descidos, Boas rugas	Testículos pendentes Rugas profundas	
Genitália feminina	Clitóris proeminente Lábios planos	Clitóris proeminente Lábios menores pequenos	Clitóris proeminente Lábios menores crescentes	Lábios maiores e menores igualmente proeminentes	Lábios maiores grandes, menores pequenos	Lábios maiores cobrem clitóris e lábios menores	

Classificação da Maturidade

Escore	Semanas
–10	20
–5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

O NBS expandido inclui recém-nascidos extremamente prematuros e foi refinado para aumentar a acurácia no neonato mais maduro.

Fig. 3B.1 Novo escore de Ballard. (De Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417.)

D. Distúrbios neonatais imediatamente evidentes e risco associado para o feto ou recém-nascido

1. **Prematuridade.** SDR, outras seqüelas da prematuridade (mais elaboradas nos capítulos subseqüentes).
2. **Escore de Apgar de 5 minutos baixo.** Transição prolongada (especialmente respiratória).
3. **Escore de Apgar de 15 minutos baixo.** Insuficiência cardíaca, insuficiência renal, lesão neurológica grave.
4. **Palidez ou choque.** Perda sangüínea.
5. **Odor fétido do líquido amniótico ou das membranas.** Infecção.
6. **Tamanho pequeno para a idade gestacional (IG).** Veja IV.
7. **Pós-maturidade.** Veja VI.

II. Classificação pela IG e peso ao nascer. Os neonatos devem ser classificados segundo a IG se isso for possível, porque é mais significativa do que a classificação baseada no peso ao nascer.

A. Classificação pela IG

1. A avaliação baseada nas **informações obstétricas** é descrita no Cap. 1. Observe que as estimativas da IG pela ultra-sonografia no primeiro trimestre têm margem de erro de 4 dias.

2. Para confirmar ou suplementar a estimativa obstétrica, o exame de Dubowitz modificado (Ballard) para recém-nascidos (veja a Fig. 3B.1) pode ser útil à estimativa da IG. Existem limitações nesse método, especialmente quanto ao uso do componente neuromuscular em neonatos enfermos.
3. **Classificação neonatal pela idade gestacional (pós-menstrual)**
   a. **Pré-termo.** Menos de 37 semanas completas (259 dias).
   b. **A termo.** Trinta e sete a 41 semanas e 6 dias (260–294 dias).
   c. **Pós-termo.** Quarenta e duas semanas (295 dias) ou mais.
   d. **Pré-termo tardio** é uma nova classificação que se refere a subgrupos de neonatos entre 34 e 38 semanas de gestação; ainda não é usada de maneira constante para uma única faixa etária.

B. **Classificação pelo peso ao nascer.** Embora não exista consenso, as definições comumente aceitas são as seguintes:
1. **Peso ao nascer normal (PNN).** De 2.500 a 3.999 g.
2. **Baixo peso ao nascer (BPN).** Menos de 2.500 g. Repare que, embora a maioria dos neonatos de BPN seja pré-termo, alguns são a termo porém pequenos para a idade gestacional (PIG). Os neonatos de BPN são subclassificados como:
   a. **Muito baixo peso ao nascer (MBPN).** Menos de 1.500 g.
   b. **Extremamente baixo peso ao nascer (EBPN).** Menos de 1.000 g.

III. **Prematuridade.** Conforme mencionado, **recém-nascido pré-termo** é aquele cujo nascimento ocorre até o final do último dia da 37.ª semana (259.º dia; isto é, 36 semanas e 6 dias) após o início do último período menstrual.

A. **Incidência.** Cerca de 12% de todos os nascimentos nos Estados Unidos são prematuros, e cerca de 2% têm < 32 semanas de gestação. A incidência aumentou nos últimos anos, sobretudo a de neonatos pré-termo mais para o final da gestação, ou "pré-termo tardio". Em alguns segmentos populacionais, os fatores demográficos exercem um papel importante na incidência de prematuridade.

B. A **etiologia** é desconhecida na maioria dos casos. O nascimento pré-termo e/ou de BPN está associado aos seguintes fatores:
1. **Nível socioeconômico (NSE) baixo,** seja medido pela renda familiar, escolaridade, área geográfica/CEP, classe social e/ou ocupação.
2. Em mulheres **afro-americanas**, a taxa de parto muito prematuro (< 32 semanas de gestação) é quase três vezes maior que a de mulheres brancas, e sua taxa de parto moderadamente prematuro (32–36 semanas) é aproximadamente 1,5 vez a de mulheres brancas. As disparidades persistem mesmo quando o NSE é levado em conta.
3. As mulheres com **idade abaixo de 16 anos ou acima de 35 anos** têm maior probabilidade de dar à luz neonatos de BPN; a associação à idade é mais significativa em mulheres brancas do que em afro-americanas.
4. **Atividade materna** que exige longos períodos em pé ou graus substanciais de estresse físico pode estar associada a CIUR e prematuridade. Isso não é significativo em mulheres de NSE mais altos, possivelmente porque é menos provável que elas continuem a trabalhar nesses empregos depois de enfrentar complicações na gravidez.
5. Uma **doença materna aguda ou crônica** está associada a parto precoce, seja espontâneo ou, não raro, induzido.
6. Os **nascimentos em gestações múltiplas** freqüentemente são prematuros (57% dos gêmeos e 93% dos trigêmeos nos Estados Unidos em 2000). Nesses nascimentos, a taxa mais alta de mortalidade neonatal decorre principalmente de prematuridade.
7. Um **desfecho adverso em gestação prévia** é o fator preditivo mais forte de desfecho adverso do nascimento. Um primeiro nascimento pré-termo é o fator preditivo mais forte de um segundo nascimento pré-termo.
8. **Fatores obstétricos** como malformações uterinas, traumatismo uterino, placenta prévia, descolamento prematuro da placenta, distúrbios hipertensivos, encurtamento pré-termo do colo uterino, cirurgia cervical prévia, amniorrexe prematura e amnionite também contribuem para a prematuridade.
9. **Distúrbios fetais** como exames não-tranqüilizadores (veja o Cap. 1), CIUR ou hidropisia grave podem exigir parto pré-termo.
10. **Parto precoce inadvertido** devido a estimativa incorreta da IG atualmente é menos comum.

C. **Problemas da prematuridade,** que estão relacionados com dificuldade na adaptação extra-uterina secundária à imaturidade dos sistemas orgânicos, são citados aqui mas descritos com mais detalhes em outros capítulos.
1. **Respiratórios.** Neonatos prematuros podem apresentar:
   a. **Depressão perinatal** na sala de parto devida a adaptação precária à respiração (veja o Cap. 4).
   b. **SDR** devida à deficiência de surfactante (veja o Cap. 24A).
   c. **Apnéia** devida a imaturidade dos mecanismos que controlam a respiração (veja o Cap. 24I).
   d. **Displasia broncopulmonar (DBP)** variadamente descrita/classificada como doença pulmonar crônica (DPC), infecções de Wilson-Mikity e insuficiência pulmonar crônica da prematuridade (veja o Cap. 24J).

2. **Neurológicos.** Os neonatos prematuros correm risco mais alto de problemas neurológicos, incluindo:
   a. Depressão perinatal.
   b. HIC (veja o Cap. 27B).
   c. Lesão da substância branca periventricular e outras lesões neurais (veja o Cap. 27C).
3. **Cardiovasculares.** Os neonatos prematuros podem apresentar problemas cardiovasculares, tais como:
   a. Hipotensão. Pode advir de:
      i. Hipovolemia.
      ii. Disfunção cardíaca.
      iii. Vasodilatação secundária a sepse.
   b. Persistência do canal arterial é comum e pode levar a insuficiência cardíaca congestiva (veja o Cap. 25).
4. Os distúrbios **hematológicos** que incidem com mais freqüência em neonatos prematuros compreendem:
   a. Anemia (veja o Cap. 26A).
   b. Hiperbilirrubinemia (veja o Cap. 18).
5. **Nutricionais.** Os neonatos prematuros necessitam de atenção especial ao conteúdo, volume e via da alimentação (veja o Cap. 10).
6. **Gastrintestinais.** A prematuridade é o fator de risco mais alto para a enterocolite necrosante; a alimentação com fórmula láctea também é um fator de risco significativo; o leite materno parece ser protetor (veja o Cap. 32).
7. Problemas **metabólicos,** especialmente no metabolismo da glicose e do cálcio, são mais comuns em bebês prematuros (veja o Cap. 29).
8. **Renais.** Rins imaturos caracterizam-se por taxa de filtração glomerular baixa e incapacidade de lidar com a água, solutos e cargas ácidas; o balanço hidroeletrolítico pode ser difícil (veja os Caps. 9 e 31).
9. **Regulação da temperatura.** Os neonatos prematuros são especialmente suscetíveis a hipotermia e hipertermia (veja o Cap. 12).
10. **Imunológicos.** Em virtude de deficiências nas respostas humoral e celular, os neonatos prematuros estão sob risco mais alto de infecção que os bebês a termo.
11. **Oftalmológicos.** A retinopatia da prematuridade pode desenvolver-se na retina imatura de neonatos < 32 semanas ou com peso ao nascer < 1.500 g (veja os Caps. 35A e 35B).

D. **Manejo do recém-nascido prematuro** (veja também o Cap. 6).

1. **Manejo pós-natal imediato**
   a. O **parto** em hospital com equipamento e recursos humanos apropriados é de grande importância. Os riscos para o recém-nascido pré-termo muito prematuro ou enfermo são intensamente aumentados por retardo na instituição do tratamento especializado necessário.
   b. O **ressuscitamento e a estabilização** exigem a disponibilidade imediata de profissionais qualificados e de equipamento adequado. A antecipação e a prevenção sempre são preferíveis à reação a problemas que já estejam presentes. Transporte de oxigênio adequado e manutenção de temperatura apropriada são objetivos pós-natais imediatos (veja o Cap. 4).
2. **Manejo neonatal**
   a. A **regulação térmica** deve ser orientada para atingir uma zona térmica neutra, isto é, temperatura ambiente suficiente para manter a temperatura corporal, porém com consumo de oxigênio mínimo. Para o neonato pré-termo pequeno, isso requer um aquecedor radiante acima da cabeça (com as vantagens de fácil acesso ao recém-nascido e rápida resposta da temperatura) ou incubadora fechada (com a vantagem de menor perda hídrica insensível) (veja o Cap. 12).
   b. **Oxigenioterapia e ventilação assistida** (veja o Cap. 24).
   c. A **persistência do canal arterial** em bebês prematuros com peso ao nascer > 1.000 g geralmente requer apenas manejo conservador: oxigenação adequada, restrição hídrica e possivelmente diurese intermitente. Em neonatos menores, um antagonista da prostaglandina como a indometacina pode ser necessário. Nos neonatos mais sintomáticos ou naqueles cujo tratamento clínico não fecha o canal, a ligadura cirúrgica pode tornar-se imprescindível. O tratamento profiláctico de neonatos de EBPN permanece controverso (veja o Cap. 25).
   d. A **terapia hidroeletrolítica** deve levar em conta a perda hídrica insensível potencialmente elevada e, ao mesmo tempo, manter hidratação adequada e a glicemia e as concentrações plasmáticas de eletrólitos normais (veja o Cap. 9).
   e. A **nutrição**, que pode ser limitada pela incapacidade de muitos neonatos pré-termo de sugar e deglutir eficazmente ou tolerar alimentação enteral, pode exigir alimentação por gavagem ou nutrição parenteral. O leite materno é a fonte primária ideal de nutrição enteral (veja o Cap. 10).
   f. A **hiperbilirrubinemia,** que é inevitável nos menores lactentes, em geral é tratável eficazmente por monitoração cuidadosa dos níveis de bilirrubina e uso criterioso de fototerapia. Nos casos mais graves, exsanguineotransfusão pode ser necessária (veja o Cap. 18).

g. Infecção sempre é possível após nascimento pré-termo. Instituem-se antibióticos de amplo espectro quando a suspeita é forte. Considere o uso de antibióticos antiestafilocócicos para neonatos de MBPN submetidos a múltiplos procedimentos ou que tenham permanecido por longos períodos no hospital e estejam sob risco mais alto de infecção hospitalar (veja o Cap. 23).

h. Imunização. A vacina contra difteria, tétano e pertussis acelular (DTPa); a vacina antipólio inativada (IPV); a vacina pneumocócica multivalente conjugada (PCV); e a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) são fornecidas em doses plenas a recém-nascidos prematuros de acordo com sua idade cronológica (isto é, semanas após o nascimento) e idade pós-menstrual. A vacina anti-hepatite B (HepB) para recém-nascidos pré-termo clinicamente instáveis de mães negativas para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) pode ser fornecida em um esquema modificado.

i. Se o neonato permanecer hospitalizado na idade cronológica apropriada (em geral aos 2, 4 e 6 meses), devem-se ministrar a DTPa, PCV, IPV e Hib no hospital. A vacina antipertussis permanece contra-indicada em lactentes com distúrbios neurológicos ativos ou instáveis; esses bebês devem receber a DT pediátrica, não a vacina DT adulta. Os lactentes com distúrbios neurológicos estáveis podem receber a DTPa.

ii. HepB. Os recém-nascidos pré-termo de mães positivas para o antígeno de superfície da hepatite B (**HBsAg-positivas**) devem receber a imunoglobulina anti-hepatite B (HBIG) dentro de 12 horas após o nascimento com a dose apropriada de HepB fornecida ao mesmo tempo em local diferente (veja o Cap. 23). Essa dose não deve ser contada como parte da série rotineira de HepB; três doses subseqüentes devem ser administradas, a partir de um mês de idade. Os testes para o HBsAg e anticorpos contra HBsAg após a conclusão da série vacinal devem ser realizados entre 9 e 18 meses de idade.

Os neonatos pré-termo cujo estado do HBsAg materno é **desconhecido** no momento do parto devem receber HepB nas primeiras 12 horas de vida. Aqueles com peso < 2 kg também devem receber HBIG nas primeiras 12 horas se o resultado do teste do HBsAg da mãe não estiver disponível dentro desse período. Para os neonatos com peso ao nascer acima de 2 kg, a administração de HBIG pode ser adiada até 7 dias enquanto se aguarda o resultado do HBsAg materno.

O momento ideal de administrar a vacina HepB a neonatos pré-termo com peso ao nascer < 2 kg e cujas mães são HBsAg-**negativas** não está definido. Contudo, alguns estudos relataram taxas de soroconversão em neonatos de MBPN vacinados logo após o nascimento mais baixas do que em neonatos pré-termo vacinados depois ou em recém-nascidos a termo vacinados logo após o parto. Portanto, a primeira vacinação em neonatos pré-termo com peso ao nascer < 2 kg e cujas mães são HBsAg-negativas pode ser adiada até logo antes da alta hospitalar ou um mês de idade, nos dois ou o que ocorrer primeiro. Duas doses subseqüentes de HepB são indicadas, a primeira a 1 ou 2 meses e a segunda após 24 semanas de idade. A administração de quatro doses de HepB é permissível (p. ex., quando se utilizam vacinas de combinação após a dose ao nascimento); porém, se a HepB monovalente for usada, uma dose aos quatro meses é desnecessária.

iii. Todos os lactentes de 6 a 23 meses de idade, especialmente aqueles com doença respiratória crônica, devem receber **imunização antiinfluenza** anualmente. Para proteger os lactentes menores de 6 meses, seus familiares e outros cuidadores devem ser imunizados contra a influenza. As crianças com idade igual ou menor que 8 anos que estejam recebendo a vacina antiinfluenza pela primeira vez devem receber duas doses, separadas por no mínimo 4 semanas.

iv. Profilaxia do vírus sincicial respiratório (RSV). A imunoglobulina intramuscular, palivizumab, geralmente é preferível à imunoglobulina intravenosa contra o vírus sincicial respiratório (IGIV-RSV). O texto a seguir é do Redbook 2006 da Academia Americana de Pediatria:

O palivizumab, anticorpo monoclonal de camundongo humanizado que é administrado por via intramuscular, está disponível para reduzir o risco de hospitalização por RSV em crianças de alto risco. A IGIV-RSV, globulina hiperimune policlonal preparada a partir de doadores selecionados por altos títulos séricos de anticorpos neutralizantes anti-RSV, não está mais disponível. O palivizumab foi aprovado para a prevenção de doenças do trato respiratório inferior devidas ao RSV em lactentes e crianças selecionados com DPC da prematuridade (antigamente chamada de *displasia broncopulmonar*) ou com história de nascimento pré-termo (gestação < 35 semanas) ou cardiopatia congênita. O palivizumab é administrado a cada 30 dias, começando um mês antes do início do inverno, com 4 doses mensais subseqüentes (total de 5 doses). A dose de palivizumab é 15 mg/kg, administrada por via intramuscular. O palivizumab é ineficaz no tratamento da doença devida ao RSV, e não foi aprovado para essa indicação.

As recomendações da Academia Americana de Pediatria sobre o uso do palivizumab são as seguintes:

A profilaxia com palivizumab deve ser considerada em lactentes e crianças menores de 24 meses com DPC ou prematuridade que tenham precisado de tratamento clínico (oxigênio suplementar, broncodilatador ou diurético ou corticosteróides) para DPC nos últimos 6 meses

antes do início da estação do RSV. Os pacientes com DPC mais grave que continuam a precisar de tratamento clínico podem se beneficiar da profilaxia durante uma segunda estação do RSV. Os dados são limitados acerca da eficácia do palivizumab durante o segundo ano de vida. Determinados pacientes podem se beneficiar da decisão tomada de instituir a profilaxia em colaboração com neonatologistas, intensivistas pediátricos, pneumologistas ou especialistas em doenças infecciosas.

Os lactentes nascidos com idade gestacional igual ou menor que 32 semanas podem se beneficiar da profilaxia do RSV, ainda que não tenham DPC. Para esses lactentes, os principais fatores de risco a se considerar incluem sua IG e idade cronológica no início da estação do RSV. Os bebês nascidos com até 28 semanas de gestação podem se beneficiar da profilaxia durante sua primeira estação do RSV, sempre que esta ocorrer durante os primeiros 12 meses de vida. Os lactentes nascidos entre 29 e 31 semanas de gestação se beneficiam mais da profilaxia durante o primeiro semestre de vida. Para a finalidade dessa recomendação, 32 semanas de gestação refere-se a um nascimento na, ou antes da, 32.ª semana de gestação (isto é, 32 semanas 0 dia). Depois que a criança qualificar-se para começar a profilaxia no início da estação do RSV, a administração deve prosseguir durante toda a estação e não deve ser interrompida no ponto em que ela atinge 6 ou 12 meses de idade.

Embora tenha-se mostrado que o palivizumab reduz a probabilidade de hospitalização em lactentes nascidos entre 32 e 35 semanas de gestação (isto é, entre 32 semanas 1 dia e 35 semanas 0 dia), o custo da profilaxia para esse grande grupo de lactentes deve ser ponderado cuidadosamente. Por conseguinte, a maioria dos especialistas recomenda que a profilaxia seja reservada para os lactentes nesse grupo que estejam sob risco mais alto de infecção grave e que tenham menos de 6 meses no início da estação do RSV. Dados epidemiológicos sugerem que a infecção pelo RSV tem maior probabilidade de exigir hospitalização desses lactentes quando os seguintes fatores de risco estão presentes: educação infantil em creche, irmãos em idade escolar, exposição a poluentes ambientais do ar, anormalidades congênitas das vias respiratórias ou doença neuromuscular grave. Contudo, nenhum fator de risco isolado causa aumento muito grande da taxa de hospitalização, e o risco é cumulativo à medida que o número de fatores de risco de um determinado lactente aumenta. Assim, a profilaxia deve ser considerada para os lactentes entre 32 e 35 semanas de gestação apenas se dois ou mais desses fatores de risco estiverem presentes. A exposição domiciliar passiva à fumaça de cigarro não esteve associada a aumento do risco de hospitalização devida ao RSV de maneira consistente. Ademais, a exposição à fumaça de cigarro é um fator de risco que pode ser controlado pela família de um lactente sob risco mais alto de doença grave devida ao RSV, e as medidas preventivas serão bem menos dispendiosas do que a profilaxia com palivizumab. Os lactentes de alto risco jamais devem ser expostos à fumaça de cigarro. Ao contrário do efeito benéfico bem documentado do aleitamento materno contra muitas doenças virais, os dados existentes são conflitantes a respeito do seu efeito protetor específico contra a infecção pelo RSV. Os lactentes de alto risco devem ser mantidos distantes de aglomerações e de situações nas quais a exposição a indivíduos infectados seja incontrolável. Sempre que possível, a participação em grupos de educação infantil (p. ex., creche) deve ser restrita durante a estação do RSV para os lactentes de alto risco. Os pais devem ser instruídos sobre a importância da higiene meticulosa das mãos. Além disso, todos os lactentes de alto risco e seus contatos devem ser imunizados contra a influenza a partir de 6 meses de idade.

No Hemisfério Norte, e particularmente nos Estados Unidos, o RSV circula predominantemente entre novembro e março. A inevitabilidade da estação do RSV é previsível, mas a intensidade da estação, o momento de início, o pico de atividade e o final da estação não podem ser previstos com exatidão. Há variação substancial na época de ocorrência dos surtos comunitários de doença devida ao RSV de ano para ano na mesma comunidade, e até na mesma região, e entre comunidades no mesmo ano. No entanto, tais variações ocorrem dentro do padrão geral dos surtos de RSV, que geralmente começam em novembro ou dezembro, atingem o auge em janeiro ou fevereiro e terminam no fim de março ou às vezes abril. As comunidades no sul dos Estados Unidos tendem a apresentar o início mais precoce de atividade do RSV, e os estados no centro-oeste tendem a ter o início mais tardio. A duração da estação nas regiões oeste e noroeste situa-se tipicamente entre aquelas observadas no sul e no centro-oeste. Nos últimos anos, a duração mediana nacional da estação do RSV tem sido de 15 semanas, e até mesmo no sul, com duração sazonal de 16 semanas, a faixa é de 13 a 20 semanas. Os resultados de estudos clínicos indicam que as concentrações séricas mínimas de palivizumab > 30 dias após a quinta dose estarão bem acima da concentração protetora para a maioria dos lactentes. Se a primeira dose for administrada em novembro, cinco doses mensais de palivizumab oferecerão concentrações séricas protetoras de anticorpos por um período bem > 20 semanas, durante a maior parte da estação do RSV, mesmo com variação no início e fim da estação. Modificações nessa recomendação de 5 doses mensais exigem consideração cuidadosa dos benefícios e custos.

As crianças de até 24 meses de idade com cardiopatias congênitas cianóticas e acianóticas hemodinamicamente significativas se beneficiam da profilaxia com palivizumab. As decisões acerca da profilaxia com palivizumab em crianças com cardiopatia congênita devem ser tomadas de acordo com o grau de comprometimento da fisiologia cardiovascular. As crianças menores de 24 meses com cardiopatia congênita que têm maior probabilidade de beneficiar-se da imunoprofilaxia incluem:

- Lactentes que estejam recebendo medicação para controlar a insuficiência cardíaca congestiva
- Lactentes com hipertensão pulmonar moderada a grave
- Lactentes com cardiopatia congênita cianótica

Como se observou redução média na concentração sérica de palivizumab de 58% após procedimentos cirúrgicos que utilizam a circulação extracorpórea, para as crianças que ainda necessitam de profilaxia, deve-se considerar a administração de uma dose pós-operatória de palivizumab (15 mg/kg) tão logo o paciente esteja clinicamente estável.

Os seguintes grupos de lactentes não estão sob risco aumentado de RSV e em geral não devem receber imunoprofilaxia.

- Lactentes e crianças com cardiopatia hemodinamicamente insignificante (p. ex., comunicação interatrial do tipo óstio secundário, comunicação interventricular pequena, estenose pulmonar, estenose aórtica não complicada, coarctação leve da aorta e persistência do canal arterial)
- Lactentes com lesões corrigidas adequadamente por cirurgia, a menos que continuem a precisar de medicação para insuficiência cardíaca congestiva
- Lactentes com miocardiopatia leve que não estejam recebendo tratamento clínico

As datas de início e término da profilaxia devem seguir as mesmas considerações estabelecidas para os lactentes pré-termo de alto risco.

A profilaxia com palivizumab não foi avaliada em estudos randomizados sobre crianças imunocomprometidas. Embora não seja possível traçar recomendações para pacientes imunocomprometidos, as crianças com imunodeficiências graves (p. ex., imunodeficiência combinada grave ou síndrome de imunodeficiência adquirida avançada) podem se beneficiar da profilaxia.

Estudos limitados sugerem que alguns pacientes com fibrose cística podem correr risco mais alto de infecção por RSV. Contudo, os dados existentes são insuficientes para determinar a eficácia do palivizumab nessa população de pacientes.

Se um lactente ou criança que esteja recebendo imunoprofilaxia com palivizumab apresentar infecção por RSV intercorrente, a profilaxia mensal deve prosseguir ao longo da estação do RSV. Essa recomendação baseia-se na observação de que lactentes de alto risco podem ser hospitalizados mais de uma vez na mesma estação com doença do trato respiratório inferior devida ao RSV e no fato de que mais de uma cepa de RSV freqüentemente cocirculam em uma comunidade.

Os médicos devem planejar a administração da droga dentro de 6 horas após a abertura de um frasco de palivizumab, porque esse produto biológico não contém conservante.

Sabe-se que o RSV é transmissível no ambiente hospitalar e causa doença grave em lactentes de alto risco. Em lactentes de alto risco hospitalizados, o principal método de prevenção da doença por RSV é a observação rigorosa das práticas de controle de infecções, incluindo o isolamento imediato dos lactentes infectados pelo RSV. Se um surto de RSV ocorrer em uma unidade de alto risco (p. ex., unidade de terapia intensiva pediátrica), deve-se dar ênfase especial às práticas adequadas de controle de infecções, sobretudo à higiene das mãos. Não existem dados que apóiem o uso de palivizumab no controle de surtos de doença hospitalar.

O palivizumab não interfere na resposta às vacinas.

Isolamento do paciente hospitalizado. Além das precauções básicas, recomendam-se precauções de contato por toda a duração da doença associada ao RSV em lactentes e crianças pequenas, incluindo aqueles tratados com ribavirina. A eficácia dessas precauções depende da adesão e requer observação escrupulosa das práticas apropriadas de higiene das mãos. Os pacientes com infecção por RSV devem ser assistidos em quartos únicos ou alocados em uma coorte.

Medidas de controle. O controle da transmissão hospitalar do RSV é complicado pela chance contínua de introdução através de pacientes, funcionários e visitantes infectados. Durante o auge da estação do RSV, muitos lactentes e crianças hospitalizados com sintomas do trato respiratório estarão infectados pelo RSV e deverão ser assistidos com precauções de contato. A identificação precoce dos pacientes infectados pelo RSV é importante, pois permitirá a instituição imediata das precauções apropriadas. Durante surtos grandes, demonstrou-se que diversas medidas são eficazes, como: (i) triagem laboratorial de pacientes sintomáticos para infecção por RSV; (ii) distribuição em coortes de pacientes e funcionários; (iii) exclusão de visitantes com infecções do trato respiratório; (iv) exclusão de funcionários da assistência a lactentes suscetíveis com doença do trato respiratório ou infecção por RSV; e (v) uso de aventais, luvas, óculos e talvez máscaras.

Um aspecto crítico da prevenção do RSV entre lactentes de alto risco é a educação dos pais e outros cuidadores sobre a importância de reduzir a exposição e transmissão do RSV. As medidas preventivas incluem limitar, sempre que possível, a exposição a ambientes contagiosos (p. ex., creches) e a ênfase na higiene das mãos em todas as situações, incluindo o lar, especialmente durante períodos em que os contatos dos lactentes de alto risco apresentam infecções respiratórias.

As Diretrizes de 2006 da Academia Americana de Pediatria para a profilaxia com palivizumab (Synagis) são as seguintes:

- Lactentes nascidos entre 32 e 35 semanas de gestação que tenham menos de 6 meses de idade (cronológica) no início da estação do RSV com fatores de risco adicionais:
  - Irmãos
  - Educação infantil em creche
  - Exposição domiciliar à fumaça de cigarro
  - Distúrbios subjacentes que predispõem a complicações respiratórias
  - Distância e disponibilidade de assistência hospitalar para doenças respiratórias graves
- Lactentes nascidos entre 29 e 32 semanas de gestação que tenham menos de 6 meses de idade (cronológica) no início da estação do RSV.
- Lactentes nascidos com até 28 semanas de gestação que tenham < 1 ano de idade (cronológica) no início da estação do RSV.
- DPC — lactentes e crianças menores de 2 anos com DBP/DPC que tenham precisado de tratamento clínico de sua DBP/DPC nos últimos 6 meses antes da estação prevista do RSV.

v. Vacina anti-rotavírus (RV)

a) Como é uma vacina de vírus vivo, é fornecida apenas depois da alta.

b) Lactentes prematuros (isto é, idade gestacional < 37 semanas): os lactentes prematuros podem ser imunizados se (i) tiverem pelo menos 6 semanas de idade, (ii) estiverem recebendo ou tenham recebido alta do berçário hospitalar, ou (iii) estiverem clinicamente estáveis e não forem imunocomprometidos.

c) Os neonatos prematuros pequenos (de 26 a 28 semanas) podem não ter recebido alta para o lar com 90 dias de vida, e como a vacina não deve ser fornecida após 90 dias de idade, eles não a receberão.

d) Atualmente, a vacina é recomendada a lactentes com IG igual ou maior que 35 semanas que estejam no lar e não sejam imunocomprometidos.

e) Essa vacina é nova, portanto as recomendações podem mudar.

vi. As imunizações, exceto a RV, devem ser fornecidas no mínimo 48 horas antes da alta, de modo que qualquer resposta febril ocorrerá no hospital.

vii. Todas as recomendações do Comitê Consultivo de Práticas de Imunização (ACIP) do Centers for Disease Control (CDC) podem ser encontradas em http://www.cdc.gov/acip.

E. Sobrevida de lactentes prematuros. Por muitas razões, as estatísticas de sobrevida variam por instituição, bem como por região geográfica e país. As Figuras 3B.2 e 3B.3 mostram as taxas de sobrevida de 42.935 lactentes prematuros de 557 hospitais recrutados na Vermont Oxford Network em 2005. A rede mantém dados sobre sobrevida, hemorragia intraventricular, retinopatia da prematuridade, DPC e muitos outros problemas de recém-nascidos prematuros.

F. Problemas a longo prazo da prematuridade. Os lactentes prematuros são vulneráveis a um amplo espectro de morbidades. O risco de morbidade, assim como o de mortalidade, declina sobremodo com o aumento da IG. Embora deficiências graves ocorram em uma pequena população, a prevalência de morbidades menores não está bem definida, e grandes estudos multicêntricos controlados estão começando a fornecer um quadro mais abrangente dessas seqüelas e dos efeitos da intervenção.

1. Déficits do desenvolvimento

a. Grandes deficiências (paralisia cerebral, retardo mental).

b. Deficiências sensoriais (perda auditiva, deficiência visual) (veja os Caps. 35A e 35B).

c. Disfunção cerebral mínima (distúrbios da linguagem, deficiência do aprendizado, hiperatividade, déficit de atenção, distúrbios do comportamento).

2. Retinopatia da prematuridade (veja o Cap. 35A).

3. DPC (veja o Cap. 24).

4. Atraso do crescimento (veja o Cap. 10).

5. Taxas elevadas de doenças pós-neonatais e re-hospitalização.

6. Freqüência aumentada de anomalias congênitas.

IV. Recém-nascidos PIG (veja o Cap. 1)

A. Definição. Não existe uma definição uniforme de PIG, porém a maioria dos relatos o define como dois desvios padrões abaixo da média para a IG, ou abaixo do percentil 10. Em termos práticos, os neonatos com peso ao nascer inferior ao percentil 3 para a IG estão sob o risco mais alto de morbidade e mortalidade perinatais. Ademais, os bebês que são constitucionalmente PIG correm risco menor em comparação com os

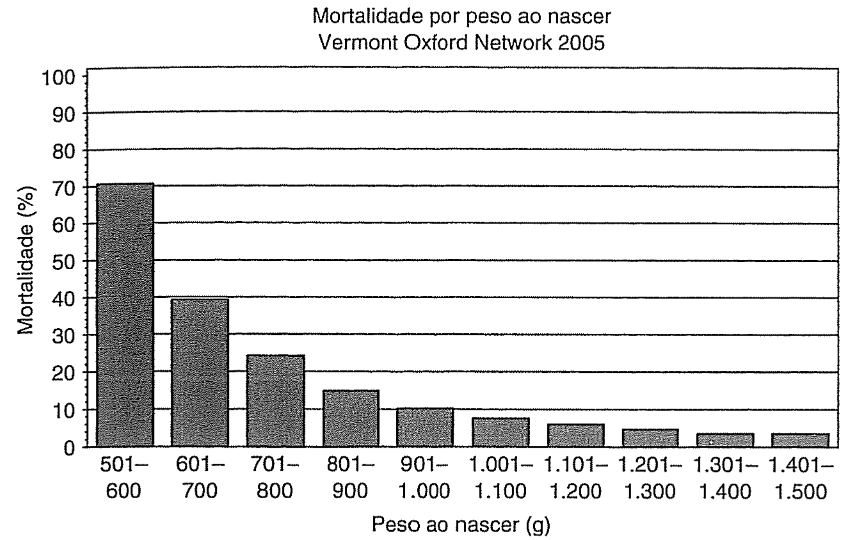


Fig. 3B.2 Mortalidade por peso ao nascer. Vermont Oxford Network 2005, com permissão de Jeffery D. Horbar, MD, Editor of 2005 Database Summary. Vermont Oxford Network, 33 Kilburn Street, Burlington, VT 05401. Email: Lynn@vtoxford.org. Website: www.vtoxford.org.

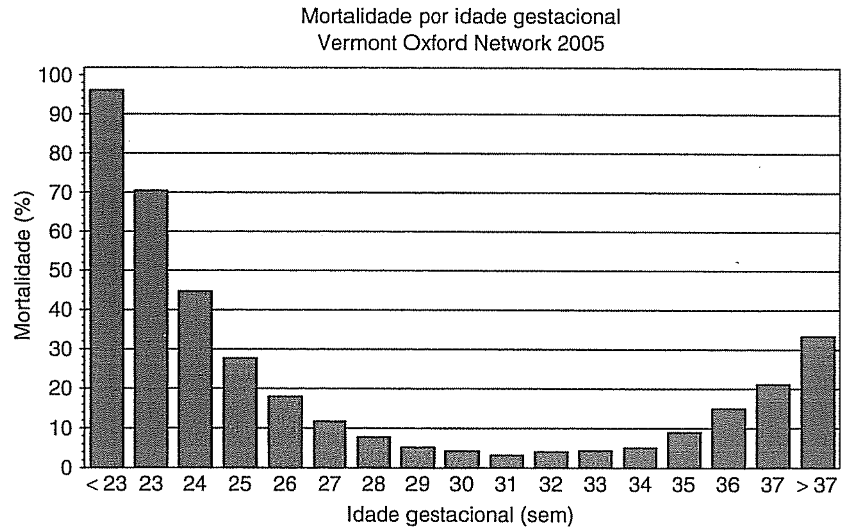


Fig. 3B.3 Mortalidade por idade gestacional. Vermont Oxford Network 2005, com permissão de Jeffery D. Horbar, MD, Editor of 2005 Database Summary. Vermont Oxford Network, 33 Kilburn Street, Burlington, VT 05401. Email: Lynn@vtoxford.org. Website: www.vtoxford.org.

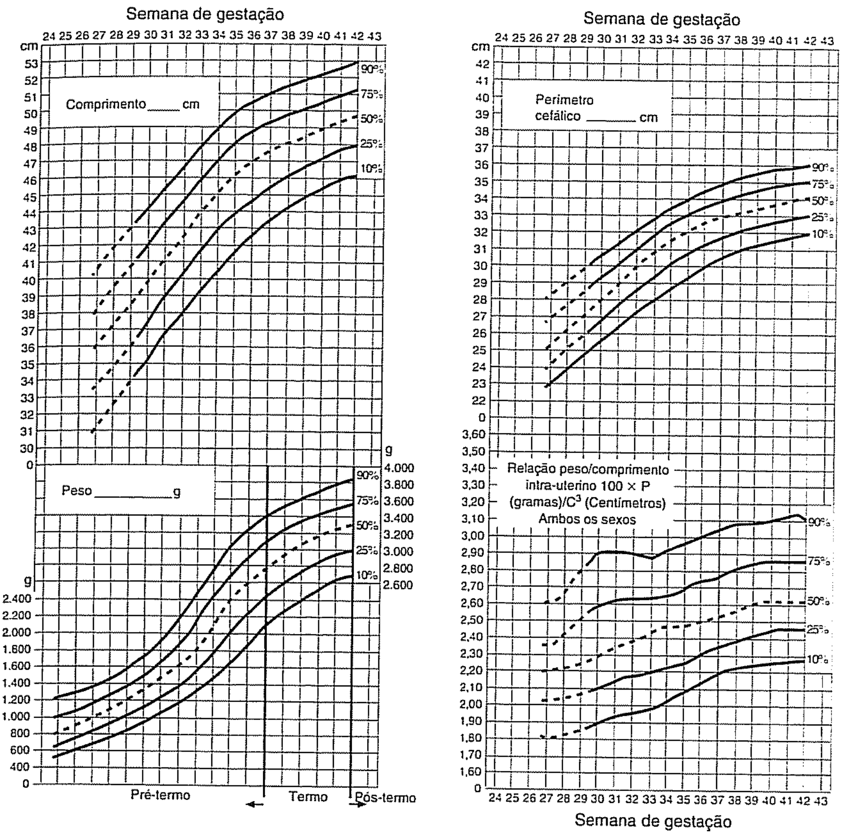
que sofreram CIUR devido a algum processo patológico. Inúmeras "curvas normais ao nascimento" foram criadas através do estudo de grandes populações de recém-nascidos (veja a Fig. 3B.4); deve-se salientar que, ao longo dos últimos 30 anos, o peso ao nascer aumentou na população geral.

B. **Etiologia.** Cerca de um terço dos neonatos de BPN é PIG. Há associação entre os seguintes fatores e recém-nascidos PIG:

1. **Fatores maternos**
   a. Tamanho genético.
   b. Demografia.
      i. Idade (extremos da vida reprodutiva).
      ii. Raça.
      iii. NSE.
   c. Baixo peso antes da gravidez (p. ex., desnutrição).
   d. Doença crônica.
   e. Fatores que interferem no fluxo sanguíneo e na oxigenação da placenta.
      i. Cardiopatia.
      ii. Doença renal.
      iii. Hipertensão (crônica ou pré-eclâmpsia).
      iv. Tabagismo.
      v. Uso de cocaína.
      vi. Anemia falciforme e outras hemoglobinopatias.
      vii. Doença pulmonar.
      viii. Doença vascular do colágeno.
      ix. Diabetes (p. ex., classes D, E, F e R) (veja o Cap. 1).
      x. Pós-maturidade.
      xi. Gestação/placentação múltipla.
      xii. Anomalias uterinas.
      xiii. Doença trombótica.
      xiv. Ambiente em alta altitude.
   f. Paridade (nulípara, grande multípara).
   g. Desnutrição.
   h. Exposição a teratógenos como álcool, drogas e radiação.
2. **Fatores anatômicos placentários**
   a. Malformações (p. ex., malformações vasculares, inserção velamentosa do cordão).
   b. Corioangioma.
   c. Infarto.
   d. Descolamento prematuro da placenta.
   e. Placenta prévia.
   f. Invasão trofoblástica anormal.
3. **Fatores fetais**
   a. **Constitucionais** — a maioria dos neonatos PIG: normais, "geneticamente pequenos".
   b. **Anormalidade cromossômica** — menos de 5% dos neonatos PIG; mais provável na presença de malformações.
   c. **Malformações,** especialmente anormalidades do SNC e sistema esquelético.
   d. **Infecção congênita,** especialmente rubéola e citomegalovírus (veja o Cap. 23).
   e. **Gestação múltipla.**

C. **Manejo do CIUR**

1. **Gravidez** (veja o Cap. 1).
   a. Tente determinar a causa do CIUR. A investigação inclui pesquisa de fatores relevantes (citados em IV.B) e inclui uma ultra-sonografia minuciosa.
   b. Avalie e monitore o bem-estar fetal. Geralmente institui-se monitoração fetal anteparto, incluindo teste sem estresse, teste de provocação com ocitocina, perfil biofísico e ultra-sonografia seriada (veja o Cap. 1). Pode-se recorrer à avaliação com Doppler do fluxo placentário para avaliar insuficiência uteroplacentária.
   c. Trate qualquer causa subjacente (p. ex., hipertensão), quando possível.
   d. Considere a questão da maturidade pulmonar fetal se for contemplado parto precoce (veja os Caps. 1 e 24).
2. **Parto.** Parto precoce é necessário se o risco fetal de permanecer *in utero* for considerado maior que os riscos da prematuridade.
   a. Em geral, as indicações do parto são parada do crescimento fetal, sofrimento fetal e maturidade pulmonar próximo ao termo, especialmente se a mãe tiver hipertensão.
   b. A aceleração da maturidade pulmonar com administração de glicocorticóides à mãe deve ser considerada se a análise do líquido amniótico sugerir imaturidade pulmonar ou se o parto estiver previsto para ocorrer longe do termo.



	1º exame (X)	2º exame (O)
Grande para a idade gestacional (GIG)		
Adequado para a idade gestacional (AIG)		
Pequeno para a idade gestacional (PIG)		
Idade ao exame	h	h
Assinatura do examinador		

Adaptado de Lubchenco LO, Hansman C, and Boyd E: *Pediatr.* 1996;37:403; Battaglia FC, and Lubchenco LO: *J Pediatr.* 1967;71:159.

Fig. 3B.4 Amostra de formulário utilizado para classificar os recém-nascidos com base na maturidade e no crescimento intra-uterino. (Reproduzido, com permissão, de formulário criado por Kay J. L., Seton Medical Center, Austin, TX, com Mead Johnson & Co., Evansville, IN.)

c. Se o fluxo sanguíneo placentário for precário, o feto pode não tolerar o trabalho de parto e precisar de parto cesáreo.

d. Conforme mencionado em IV.A, os recém-nascidos com CIUR extremo estão sob risco de problemas perinatais e com freqüência necessitam de assistência especializada nos primeiros dias de vida. Portanto, se possível, o parto deve ocorrer em um hospital com berçário de terapia especial. A equipe de parto deve estar preparada para lidar com sofrimento fetal, depressão perinatal, aspiração de mecônio, hipoxia, hipoglicemia e perda de calor.

3. No berçário

a. Se ainda não for conhecida, deve-se investigar a causa de CIUR; em muitos casos, a etiologia permanecerá obscura.

   i. Exame neonatal. O recém-nascido deve ser avaliado à procura dos sinais de qualquer uma das causas previamente citadas de crescimento fetal deficiente, especialmente anormalidades cromossômicas, malformações e infecção congênita.

a) Os neonatos com restrição do crescimento devida a fatores ativos durante a fase de hipertrofia celular na parte final da gestação (p. ex., eclâmpsia) terão perímetro cefálico relativamente normal e alguma redução do comprimento, porém redução mais profunda do peso (veja as Figs. 3B.5 e 3B.6). Acredita-se que isso advenha de redistribuição do fluxo sanguíneo fetal preferencialmente para órgãos vitais, favorecendo o cérebro; daí o termo "CIUR com preservação da cabeça". O uso do índice ponderal (raiz cúbica do peso ao nascer em gramas × 100/[comprimento em centímetros]) ou da relação peso/comprimento quantifica a perda de peso. Esses neonatos podem ter pouco tecido subcutâneo, pele frouxa e descamativa, aspecto emaciado e coloração de mecônio. Os marcadores físicos habituais da IG (p. ex., verniz caseoso, brotos mamários) podem não ser fidedignos em virtude da redistribuição da perfusão "preservando a cabeça".

b) Os neonatos cuja restrição do crescimento começou no início da gestação, durante a fase de hiperplasia celular fetal precoce, terão perímetro cefálico, comprimento e peso proporcionalmente pequenos. Diz-se que esses recém-nascidos têm *CIUR simétrico* e seu índice ponderal pode ser normal. Em comparação com os neonatos cujo CIUR começou no fim da gestação, aqueles com CIUR simétrico são mais propensos a ter problemas fetais intrínsecos significativos (p. ex., defeitos cromossômicos, malformações e/ou infecção congênita).

ii. O **exame patológico da placenta** para infarto ou infecção congênita pode ser proveitoso.

iii. Em geral, a **triagem sorológica** para infecção congênita não é indicada, a menos que a história ou o exame físico sugira infecção como uma possível causa.

b. Complicações em potencial relacionadas com CIUR:

i. Anomalias congênitas.
ii. Depressão perinatal.
iii. Aspiração de mecônio.
iv. Hemorragia pulmonar.
v. Hipertensão pulmonar persistente.
vi. Hipotermia.
vii. Hipoglicemia.
viii. Hipocalcemia.
ix. Necrose tubular aguda/insuficiência renal.

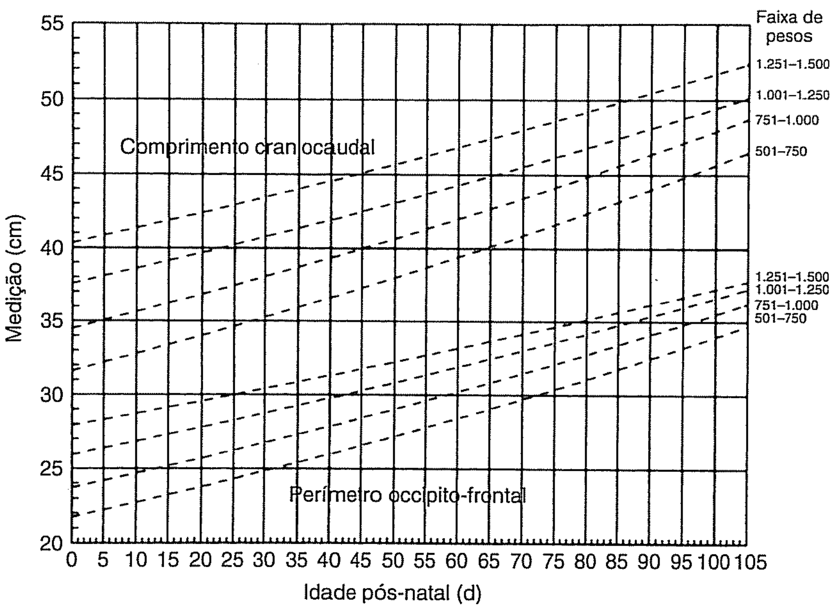


Fig. 3B.5 Comprimento craniocaudal e perímetro occipital-frontal médios (centímetros) *versus* idade pós-natal (dias) para lactentes com faixas de pesos ao nascer de 501 a 750 g, 751 a 1.000 g, 1.001 a 1.250 g e 1.251 a 1.500 g. (Reproduzido, com permissão, de Wright K, Dawson JP, Fallis D, et al. New postnatal growth grids for very low birth weight infants. *Pediatrics* 1993;91:922–926. Copyright © 1993 pela AAP.)

x. Policitemia.
xi. Trombocitopenia.
xii. Neutropenia.

c. **Considerações terapêuticas específicas**

i. Os recém-nascidos PIG em geral necessitam de **mais calorias por quilograma** do que neonatos adequados para a idade gestacional (AIG) devido ao crescimento "de recuperação"; os neonatos PIG a termo freqüentemente regulam sua ingestão desse modo.
ii. A **glicemia** deve ser monitorada a cada 2 a 4 horas até que esteja em uma faixa normal e estável.
iii. Os **níveis séricos de cálcio** podem estar significativamente deprimidos em neonatos pré-termo PIG e/ou naqueles que sofreram hipoperfusão.
iv. A **concentração sérica de sódio** também pode estar baixa (veja o Cap. 9).

D. **Questões a longo prazo dos recém-nascidos PIG.** Conforme mencionado em IV.A, a maioria dos neonatos PIG não sofreu CIUR e é de baixo risco. Contudo, é difícil determinar os efeitos específicos do CIUR em razão das etiologias multifatoriais envolvidas. Ademais, nem todos os estudos controlam seus dados para a estatura e NSE dos pais, e com freqüência há efeitos superpostos da prematuridade e asfixia. Os grupos de comparação também variam: embora os neonatos PIG tenham menor risco de morte neonatal em comparação com neonatos AIG prematuros de igual peso ao nascer, eles têm taxa de mortalidade perinatal mais alta que os neonatos AIG de mesma IG. Também têm risco de morbidade maior a 1 ano de idade. Em geral, os neonatos PIG estão sob risco mais alto de crescimento pós-natal deficiente. Aqueles que são pré-termo e/ou de ambientes socioeconômicos desfavoráveis também podem correr risco aumentado de desfechos cognitivos adversos. Por fim, alguns adultos que foram PIG ao nascimento parecem ter risco mais alto de coronariopatia e problema de saúde relacionados, incluindo hipertensão, diabetes não-insulino-dependente e acidente vascular encefálico.

E. O **manejo de gestações subseqüentes** é importante porque o CIUR recorre comumente. As recomendações incluem o seguinte:

1. A mãe deve ser assistida por profissionais experientes no manejo de gestações de alto risco.
2. A saúde da mãe e do feto deve ser avaliada durante toda a gravidez por ultra-sonografia e testes sem estresse (veja o Cap. 1).
3. A antecipação do parto deve ser considerada se o crescimento fetal for insuficiente.

V. **Recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG)** (veja o Cap. 1).

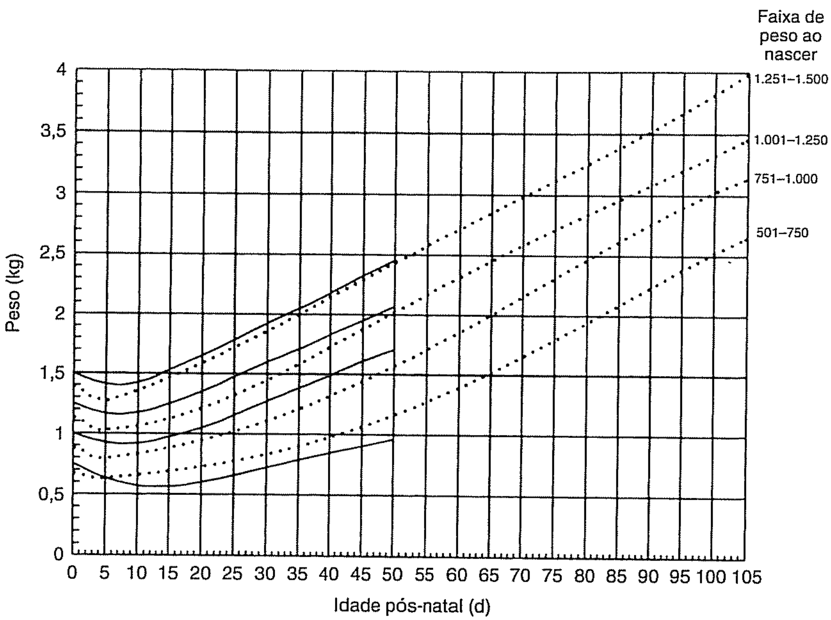


Fig. 3B.6 Peso diário médio (gramas) *versus* idade pós-natal (dias) para lactentes com faixas de pesos ao nascer de 501 a 750 g, 751 a 1.000 g, 1.001 a 1.250 g e 1.251 a 1.500 g (linhas tracejadas), registradas com as curvas de Dancis et al. para lactentes com pesos ao nascer de 750, 1.000, 1.250 e 1.500 g (linhas sólidas).

A. Definição. A exemplo do PIG, não há definição uniforme do GIG, porém a maioria dos relatos o define como dois desvios padrões acima da média para a IG ou acima do percentil 90.

B. Etiologia

1. Neonatos constitucionalmente grandes (pais grandes).
2. Recém-nascidos de mães diabéticas (p. ex., classes A, B e C).
3. Alguns neonatos pós-termo.
4. Síndrome de Beckwith-Wiedemann e outras síndromes.

C. Manejo

1. Pesquise evidências dos problemas citados em V.B.
2. Pesquise evidências de tocotraumatismo, incluindo lesão do plexo braquial e depressão perinatal (veja os Caps. 20 e 27).
3. Permita que o neonato se alimente logo e monitore a glicemia. Alguns neonatos PIG têm hiperinsulinismo, portanto são propensos à hipoglicemia (especialmente recém-nascidos de mães diabéticas, aqueles com a síndrome de Beckwith-Wiedemann, ou com eritroblastose [veja os Caps. 2A e 29A]).
4. Considere a possibilidade de policitemia (veja o Cap. 26).

VI. Recém-nascidos pós-termo

A. Definição. A gestação excede 42 semanas completas. Menos de 12% das gestações alcançam esse ponto; a intervenção obstétrica muitas vezes ocorre antes.

B. Etiologia. A causa da gravidez prolongada é desconhecida na maioria dos casos. A seguir, as associações conhecidas:

1. **Anencefalia.** Um eixo hipófise–supra-renais fetal intacto parece ser essencial para desencadear o trabalho de parto.
2. **Trissomias do 16 e do 18.**
3. **Síndrome de Seckel** (nanismo com cabeça de pássaro).
4. **Estimativa errônea da IG.**

C. Síndrome de pós-maturidade. Tais recém-nascidos geralmente têm comprimento e perímetro cefálico normais. Contudo, se tiverem a síndrome de pós-maturidade, eles começariam a perder peso. Os neonatos PIG também podem ter esses sinais e sintomas, e os neonatos pós-maturos também podem ser PIG. Os recém-nascidos pós-maturos são classificados da seguinte maneira:

1. **Estágio 1**
   a. Pele seca, rachada, descamativa, frouxa e enrugada.
   b. Aspecto desnutrido.
   c. Tecido subcutâneo reduzido.
   d. Pele "excessiva" para o bebê.
   e. Bebê alerta, de olhos abertos.
2. **Estágio 2**
   a. Todas as características do estágio 1.
   b. Líquido amniótico tinto de mecônio.
   c. Depressão perinatal (em alguns casos).
3. **Estágio 3**
   a. Os mesmos achados dos estágios 1 e 2.
   b. Coloração por mecônio do cordão umbilical e das unhas.
   c. Risco mais alto de morte fetal, intraparto ou neonatal.

D. Manejo

1. **Manejo anteparto**
   a. Estimativa cuidadosa da IG, incluindo os dados ultra-sonográficos.
   b. As avaliações anteparto por exame cervical e monitoração do bem-estar fetal (veja o Cap. 1) devem ser iniciadas entre 41 e 42 semanas no mínimo com freqüência semanal. Se os resultados dos exames fetais não forem tranqüilizadores, em geral indica-se o parto. Na maioria dos casos, a paciente é candidata à indução do parto se a gravidez tiver > 41 semanas e o estado do colo uterino for favorável.
2. O **manejo intraparto** envolve o uso de monitoração fetal e preparação para possível depressão perinatal e aspiração de mecônio.
3. **Manejo pós-parto**
   a. **Avaliação das complicações relacionadas com a pós-maturidade.** Os seguintes distúrbios ocorrem com freqüência aumentada em neonatos pós-maturos:
      i. Anomalias congênitas
      ii. Depressão perinatal.
      iii. Aspiração de mecônio.
      iv. Hipertensão pulmonar persistente.
      v. Hipoglicemia.
      vi. Hipocalcemia.
      vii. Policitemia.
   b. **Atenção ao suporte nutricional apropriado.**

Leituras Sugeridas

American Academy of Pediatrics. *Report of Committee on Infectious Disease: The Redbook*, 27th ed. Evanston: American Academy of Pediatrics, 2006.

American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for perinatal care*, 5th ed. Elk Grove Village, IL; Washington, DC: American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002.

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections: Policy statement. *Pediatrics* 2003; 112(6):1442–1446

Barker DJ. Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child* 1999; 0:305.

Centers for Disease Control and Prevention. Recommended childhood and adolescent immunization schedule — United States, 2006. *MMWR* 2005; 54(51, 52):Q1–Q4.

Dancis J, O'Connell JR, Holt LE. A grid for recording the weight of premature infants. *J Pediatr* 1948; 33:570–572.

Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991–1999. *Pediatrics* 2002; 110:143–151.

Lee S, McMillan DD, Ohlsson A, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network: 1996–97. *Pediatrics* 2000; 106:1070.

McCormick M, McCarton C, Tonascia J, et al. Early educational intervention for very low birth weight infants: Results from the infant health and development program. *Pediatrics* 1993; 123:527.

National Center for Health Statistics. Births: Final data for 2000. *Natl Vital Stat Rep* 2002; 50(5):15,16.

Saari TN. The American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112(1):193–198.

Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994. *Pediatrics* 2000; 105:1216.

4 RESSUSCITAMENTO NA SALA DE PARTO

Steven A. Ringer

I. **PRINCÍPIOS GERAIS.** Uma pessoa treinada em ressuscitamento neonatal básico deve estar presente em todo parto. O parto de todos os recém-nascidos de alto risco deve ser acompanhado por profissionais treinados cuja única responsabilidade seja o recém-nascido.

O padrão de assistência mais alto requer: (i) conhecimento da fisiologia perinatal e dos princípios de ressuscitamento; (ii) domínio das habilidades técnicas necessárias; e (iii) compreensão clara dos papéis de outros membros da equipe, o que permite antecipação exata das reações de cada pessoa em uma determinada situação. A certificação de cada profissional pelo Newborn Resuscitation Program (NRP) da Academia Americana de Pediatria/American Heart Association garante que todos eles empregarão uma conduta coerente durante o ressuscitamento. O NRP oferece uma abordagem ao ressuscitamento que é bem-sucedida em percentagem muito alta dos casos e auxilia os clínicos na identificação mais rápida dos casos incomuns em que intervenções especializadas podem ser necessárias.

A. **Fisiologia perinatal.** Os esforços de ressuscitamento no parto visam ajudar o recém-nascido a fazer as transições respiratória e circulatória que devem ser realizadas imediatamente após o nascimento: os pulmões expandem-se, eliminam o líquido pulmonar fetal e estabelecem troca eficaz de ar, e os *shunts* circulatórios direito-esquerdas terminam. O período clínico para essas mudanças fisiológicas é durante as primeiras incursões respiratórias, que resultam em expansão pulmonar e elevação da pressão parcial de oxigênio (Po_2) nos alvéolos e na circulação arterial. A elevação da Po_2 do nível fetal de aproximadamente 25 mm Hg para valores de 50 a 70 mm Hg está associada a (i) redução da resistência vascular pulmonar, (ii) redução do *shunt* direito-esquerda através do canal arterial, (iii) aumento do retorno venoso para o átrio esquerdo, (iv) elevação da pressão atrial esquerda e (v) interrupção do *shunt* direito-esquerda através do forame oval. O resultado final é a conversão do padrão circulatório fetal em um transicional e daí em um neonatal. A oxigenação arterial sistêmica adequada resulta da perfusão de pulmões bem expandidos e ventilados e da circulação adequada.

Distúrbios ao nascimento podem comprometer a capacidade do feto de efetuar as transições necessárias. Alterações na perfusão e oxigenação teciduais podem subseqüentemente acarretar depressão da função cardíaca, mas os fetos humanos respondem inicialmente à hipoxia tornando-se apnéicos. Até mesmo um período relativamente breve de privação de oxigênio pode resultar em **apnéia primária.** A recuperação rápida desse estado geralmente é alcançada com estimulação apropriada e exposição ao oxigênio. Se o período de hipoxia persistir, o feto terá arquejos irregulares e entrará em **apnéia secundária.** Esse estado pode ocorrer distante do nascimento ou no período periparto. Os bebês que nascem durante esse período precisam de ressuscitamento com ventilação assistida e oxigênio (veja III.B).

B. Os **objetivos do ressuscitamento** são:

1. **Minorar a perda imediata de calor** por secagem e provimento de calor, reduzindo desse modo o consumo de oxigênio pelo recém-nascido.
2. **Estabelecer a respiração normal e a expansão pulmonar** por desobstrução das vias respiratórias superiores e, se necessário, uso de ventilação com pressão positiva.
3. **Aumentar a Po_2 arterial** através de ventilação alveolar adequada. O uso **rotineiro** de oxigênio suplementar não se justifica, mas em algumas situações essa intervenção pode ser necessária.
4. **Manter débito cardíaco adequado.**

II. **PREPARAÇÃO.** Antecipação é a chave para garantir que as providências adequadas tenham sido tomadas para um neonato que provavelmente precisará de ressuscitamento ao nascimento. Estima-se que até 10% dos recém-nascidos precisam de alguma assistência para a transição normal ao nascimento.

A. **Distúrbios perinatais associados a partos de alto risco.** Idealmente, o obstetra deve notificar o pediatra bem antes do nascimento. Então, o pediatra terá tempo de rever a história obstétrica e os eventos que levaram ao parto de alto risco e preparar-se para os problemas específicos que poderão ocorrer. Se o tempo permitir, os problemas devem ser discutidos com os pais. Os seguintes eventos anteparto e intraparto justificam a presença de uma equipe de ressuscitamento na sala de parto.

1. **Evidências de estado fetal não-tranqüilizador**
   a. Anormalidades sérias da freqüência cardíaca fetal, por exemplo, bradicardia persistente.
   b. pH do couro cabeludo igual ou menor que 7,20.
   c. Padrão não-tranqüilizador da freqüência cardíaca fetal (veja o Cap. 1).
2. **Evidências de doença fetal ou de distúrbios potencialmente sérios (veja o Cap. 3)**

a. Líquido amniótico tinto de mecônio e outras evidências de possível comprometimento fetal (veja o Cap. 24).
b. Prematuridade (< 36 semanas), pós-maturidade (> 42 semanas), previsão de baixo peso ao nascer (< 2,0 kg) ou alto peso ao nascer (> 4,5 kg).
c. Grandes anomalias congênitas diagnosticadas no período pré-natal.
d. Hidropisia fetal.
e. Gestação múltipla (veja o Cap. 7).
f. Prolapso do cordão umbilical.
g. Descolamento prematuro da placenta.

3. **Distúrbios no parto e nascimento**
a. Sangramento vaginal significativo.
b. Apresentação fetal anormal.
c. Parto prolongado, incomum ou difícil.
d. Suspeita de distocia de ombro.

B. Os distúrbios a seguir não exigem a presença de equipe pediátrica, mas um profissional deve estar disponível para avaliação e triagem.

1. **Distúrbios neonatais**
a. Anomalias congênitas inesperadas.
b. Dificuldade respiratória.
c. Depressão neonatal imprevista, por exemplo, escore de Apgar < 6 aos 5 minutos.

2. **Distúrbios maternos**
a. Sinais de infecção materna.
i. Febre materna.
ii. Ruptura das membranas há > 24 horas.
iii. Líquido amniótico de odor fétido.
iv. História de doença sexualmente transmissível.
b. Doença materna ou outros fatores
i. Diabetes mellitus
ii. Isoimunização por Rh ou outras sem evidências de hidropisia fetal.
iii. Hipertensão crônica ou doença hipertensiva específica da gravidez.
iv. Doença renal, endócrina, pulmonar ou cardíaca.
v. Abuso de álcool ou outra substância.

C. O **equipamento necessário** deve estar presente e funcionando adequadamente. Toda sala de parto deve ser equipada com o seguinte:

1. **Aquecedor radiante** com mesa ou leito de procedimentos. O aquecedor deve ser ligado e verificado antes do parto. Lâmpadas de calor adicionais para aquecer um recém-nascido de muito baixo peso ao nascer (MBPN) devem estar disponíveis.
2. **Fonte de oxigênio (a 100%)** com fluxímetro ajustável e comprimento adequado do tubo extensor. Umidificador e aquecedor são desejáveis. Oximetria de pulso e um sistema para fornecer mistura de ar–oxigênio de conteúdo ajustável devem estar disponíveis para o tratamento de neonatos prematuros (< 30–32 semanas de gestação).
3. **Ambu** com válvula de escape ajustável ou ambu auto-inflável com reservatório. O ambu deve ter tamanho apropriado para neonatos (em geral cerca de 750 mL) e capacidade para fornecer oxigênio a 100%.
4. **Máscara(s) facial(is)** de tamanho apropriado para o recém-nascido esperado.
5. **Seringa-bulbo** para aspiração.
6. **Estetoscópio** com cabeça do tamanho para neonato a termo ou prematuro.
7. **Maleta de emergência equipada**
a. Laringoscópio com lâminas n.os 0 e 1.
b. Pilhas extras.
c. Tubos endotraqueais (ET) de diâmetro uniforme (diâmetros internos de 2,5, 3,0 e 3,5 mm), dois de cada.
d. Drogas, incluindo epinefrina (a 1:10.000), bicarbonato de sódio (0,50 mEq/mL), naloxona e NaCl a 0,9%.
e. Bandeja de cateterismo umbilical com cateteres n.os 3,5 e 5.
f. Seringas (1,0, 3,0, 5,0, 10,0 e 20,0 mL), agulhas (calibres 18–25), conectores em T e válvulas de fechamento.
8. Incubadora de transporte com fonte de calor operada por bateria e oferta de oxigênio portátil deve estar disponível se a sala de parto não for perto do berçário.
9. A utilidade do equipamento de monitoração contínua da função cardiopulmonar na sala de parto é prejudicada pela dificuldade em aplicar eficazmente eletrodos do monitor. A oximetria de pulso geralmente pode ser aplicada com rapidez e sucesso para obter informações sobre a saturação de oxigênio e a freqüência cardíaca, e deve estar disponível para neonatos prematuros.
10. Monitor/indicador de CO_2 corrente final para confirmar a posição do tubo ET após a intubação.

D. Preparação do equipamento. Ao chegar na sala de parto, verifique se a incubadora de transporte está ligada e aquecida, e se a bala de oxigênio está cheia. O especialista deve apresentar-se ao obstetra e ao anestesiologista, à mãe (se ela estiver acordada) e ao pai (se ele estiver presente). Enquanto a história ou uma atualização é obtida, as seguintes providências devem ser tomadas:

1. Verifique se o aquecedor radiante está ligado e se campos quentes e secos estão disponíveis.
2. Ligue a fonte de oxigênio ou o misturador de ar–oxigênio e ajuste o fluxo para 5 a 8 L/minuto.
3. Teste o ambu para avaliar o controle do escape e o fluxo adequado. Garanta que uma máscara de tamanho apropriado esteja presente.
4. Tenha certeza de que a luz do laringoscópio está forte e de que há uma lâmina apropriada (n.° 1 para neonatos a termo, n.° 0 para prematuros, n.° 00 para neonatos de extremamente baixo peso ao nascer).
5. Prepare um tubo ET apropriado para o peso ao nascer esperado (3,5 mm para recém-nascidos a termo, 3,0 mm para neonatos prematuros > 1.250 g e 2,5 mm para aqueles menores). O NRP recomenda um tubo de 4,0 mm para bebês maiores, mas isso raramente é necessário. Para todos os neonatos, o tubo deve ter comprimento de 13 cm. Pode-se usar um estilete para intubação, desde que sua ponta seja mantida a no mínimo 0,5 cm da extremidade distal do tubo ET.
6. Se a situação clínica sugerir que ressuscitamento extenso poderá ser necessário, as seguintes medidas devem ser instituídas:
   a. Prepare uma bandeja de cateterismo venoso umbilical.
   b. Prepare seringas com epinefrina a 1:10.000 e solução de bicarbonato de sódio (0,5 mEq/mL) e solução salina isotônica para lavagem de cateteres e reposição de volume.
   c. Certifique-se de que outras drogas potencialmente necessárias estão presentes e prontas para administração.

E. Precauções universais. Exposição a sangue ou outros líquidos corporais é inevitável na sala de parto. Devem-se observar as precauções universais usando gorros, óculos, luvas e aventais impermeáveis até que o cordão umbilical seja cortado e o recém-nascido seja seco e coberto.

III. DURANTE O PARTO, a equipe deve ser informada do tipo e da duração da anestesia, do grau de sangramento materno e de problemas recém-identificados, como circular de cordão ou líquido amniótico tinto de mecônio.

A. Imediatamente após o nascimento, comece o processo de avaliação, tomada de decisões e ação (ressuscitamento)

1. Coloque o recém-nascido na mesa aquecida.
2. Seque-o completamente e remova os campos molhados, incluindo aqueles sobre os quais o bebê está deitado. A secagem deve ser completa porém delicada; evite esfregá-lo vigorosamente ou tentativas de remover todo o sangue ou verniz. Certifique-se de que o neonato está aquecido. Recém-nascidos extremamente pequenos podem precisar de lâmpadas aquecedoras extras. A rápida colocação do corpo e membros desses bebês pequenos em um envoltório ou saco plástico manterá o calor e reduzirá as perdas hídricas (veja o Cap. 6).
3. Posicione o neonato com a cabeça na linha média e o pescoço em ligeira extensão.
4. Aspire a boca, a orofaringe e as narinas cuidadosamente com um bulbo de aspiração. A estimulação faríngea profunda com cateter de aspiração pode causar arritmias que provavelmente são de origem vagal, e deve ser evitada. Em seu lugar, deve-se usar um bulbo de aspiração. Se houver líquido amniótico tinto de mecônio e o neonato não for vigoroso, aspire a orofaringe e a traquéia o mais rapidamente possível (veja **IV.A** e o Cap. 24K).

B. Seqüência de intervenção. Enquanto os escores de Apgar (veja o Quadro 4.1) são calculados após 1 e 5 minutos, os esforços de ressuscitamento devem começar durante o período de estabilização neonatal inicial. O NRP recomenda que, no momento do nascimento, o bebê deve ser avaliado por cinco perguntas: (i) o neonato ou o líquido amniótico está livre de mecônio?; (ii) ele está chorando ou respirando?; (iii) ele tem tônus muscular bom?; (iv) ele apresenta a região central do corpo rosada?; (v) a gestação é a termo? Se a resposta a alguma dessas perguntas for "não", devem-se instituir as etapas iniciais de ressuscitamento.

Primeiro, avalie se o recém-nascido está **respirando espontaneamente.** Em seguida, avalie se a **freqüência cardíaca é > 100 batimentos por minuto (bpm).** Por fim, avalie se a cor geral do neonato é rósea (acrocianose normal). Se alguma dessas três características for anormal, tome medidas imediatas para corrigir a deficiência, e reavalie a cada 15 a 30 segundos, até que todas as características estejam presentes e estáveis. Desse modo, suporte adequado será fornecido enquanto intervenções excessivamente vigorosas são evitadas à medida que os recém-nascidos estão realizando progresso adequado por si mesmos. Essa conduta ajuda a prevenir complicações como laringospasmo e arritmias cardíacas por aspiração excessiva ou pneumotórax por ventilação indevida com ambu. Algumas intervenções são imprescindíveis em circunstâncias específicas.

1. **O recém-nascido respira espontaneamente, a freqüência cardíaca é > 100 bpm e a cor está se tornando rósea (escore de Apgar 8–10).** Essa situação é encontrada em mais de 90% de todos os neonatos a termo, com tempo mediano até a primeira incursão respiratória de aproximadamente 10 segundos. Após (ou durante) aquecimento, secagem, posicionamento e aspiração da orofaringe, deve-se avaliar o recém-nascido. Se a respiração, a freqüência cardíaca e a cor forem normais, o neonato deve ser envolto em campos limpos e devolvido aos pais.

QUADRO 4.1 Sistema do Escore de Apgar

	Escore		
Sinal	0	1	2
Freqüência cardíaca	Ausente	< 100 bpm	> 100 bpm
Esforço respiratório	Ausente	Lento (irregular)	Bom choro
Tônus muscular	Flácido	Alguma flexão dos membros	Movimentos ativos
Irritabilidade reflexa	Nenhuma resposta	Careta	Tosse ou espirro
Cor	Cianótico, pálido	Corpo róseo, membros cianóticos	Todo róseo

Fonte: Adaptado de Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth Analg* 1953;32:260.

Alguns recém-nascidos não estabelecem respiração espontânea imediatamente, mas respondem rapidamente à estimulação táctil, como piparotes vigorosos nas plantas ou esfregaduras no dorso (p. ex., casos de **apnéia primária**). Estimulação mais vigorosa ou por outras técnicas não tem valor terapêutico e é potencialmente lesiva. Se a respiração não começar após **duas** tentativas de estimulação táctil, deve-se considerar que o neonato está em **apnéia secundária** e instituir suporte respiratório. Nessa situação, é melhor pecar por excesso no diagnóstico de apnéia secundária do que continuar as tentativas de estimulação malsucedida.

2. **O recém-nascido respira espontaneamente, a freqüência cardíaca é > 100 bpm, mas a cor geral permanece cianótica (escore de Apgar 5–7).** Essa situação não é incomum e pode suceder a apnéia primária. O neonato a termo deve receber oxigênio (a 100%) no fluxo de 5 L/minuto por máscara ou tubo mantido a cerca de 1 cm da face. Se a cor melhorar, deve-se suspender o oxigênio gradualmente enquanto se reavalia a cor. Se a cianose recorrer, a fonte de oxigênio é aproximada do neonato. Há evidências de que o ressuscitamento com ar ambiente pode ser tão eficaz quanto o provimento de oxigênio adicional, e o uso de misturador de ar–oxigênio também pode ser eficaz. Se o ressuscitamento for iniciado com concentração de oxigênio < 100%, deve-se aumentar a concentração se não houver melhora da cor dentro de 90 segundos após o nascimento.

   Para os neonatos com menos de 30 a 32 semanas de gestação, deve-se usar oxigênio misturado durante o ressuscitamento, juntamente com monitoração da saturação sanguínea de oxigênio (oximetria de pulso). Em lugar de quaisquer dados para orientar a concentração inicial de oxigênio, faz sentido começar com oxigênio a 60% e aumentar ou reduzir a concentração a fim de manter a saturação de oxigênio na faixa normal de 85 a 93% para o neonato prematuro.

   Independentemente da concentração de oxigênio ou da idade gestacional, o uso de pressão positiva contínua não regulada nas vias respiratórias por máscara facial não tem lugar no ressuscitamento.

3. **O recém-nascido está apnéico apesar da estimulação táctil ou tem freqüência cardíaca < 100 bpm apesar de esforços respiratórios evidentes (escore de Apgar 3–4).** Esse quadro é de **apnéia secundária** e requer tratamento com ventilação por ambu-máscara. Ao iniciar essa intervenção, peça ajuda se a sua equipe ainda não estiver presente.

   Um ambu com volume aproximado de 750 mL deve ser conectado a oxigênio (a 100%) ou a misturador de ar–oxigênio (de acordo com a idade gestacional, conforme III.B.2) à taxa de 5 a 8 L/minuto e máscara de tamanho apropriado. A máscara deve cobrir o queixo e nariz, mas deixar os olhos descobertos. Após posicionar a cabeça do neonato na linha média em ligeira extensão, a primeira incursão deve ser fornecida com pressão máxima que seja adequada para produzir elevação torácica suficiente, o que pode chegar a 30 a 40 cm H_2O no neonato a termo. Isso estabelecerá a capacidade residual funcional, e as insuflações seguintes serão eficazes a pressões inspiratórias menores.

   As pressões inspiratórias nas incursões subseqüentes devem ser escolhidas de modo a produzir elevação adequada do tórax. Em neonatos com pulmões normais, essa pressão inspiratória geralmente não é superior a 15 a 20 cm H_2O. Em recém-nascidos com doença conhecida ou suspeita que reduza a complacência pulmonar, pressões inspiratórias contínuas acima de 20 cm H_2O podem ser necessárias. Especialmente em neonatos prematuros, envidam-se todos os esforços para utilizar as pressões mínimas necessárias para elevar o tórax e manter níveis normais de saturação de oxigênio. Deve-se instituir uma freqüência de 40 a 60 incursões respiratórias por minuto (irpm) e reavaliar o neonato em 15 a 30 segundos. Em geral é preferível buscar uma freqüência mais próxima de 40 irpm, pois muitas pessoas forne-

cem incursões menos adequadas em freqüências mais altas. Deve-se manter o suporte até que a respiração seja espontânea, e a freqüência cardíaca seja > 100 bpm, mas também pode-se avaliar a eficácia do ressuscitamento por melhoras na cor e no tônus antes de a respiração espontânea se estabelecer.

Os neonatos moderadamente deprimidos estarão acidóticos mas em geral capazes de corrigir essa acidose respiratória espontaneamente após o estabelecimento da respiração. Esse processo pode demorar várias horas, porém, a menos que o pH permaneça < 7,25, a acidose não requer tratamento adicional.

4. **O recém-nascido está apnéico e a freqüência cardíaca é < 100 bpm a despeito de 30 segundos de ventilação assistida (escore de Apgar 0–2).** Se a freqüência cardíaca for > 60, deve-se continuar a ventilação com pressão positiva e reavaliar a freqüência cardíaca dentro de 30 segundos. É apropriado avaliar cautelosamente a eficácia do suporte durante esse período de tempo através das medidas a seguir.

   a. A **adequação da ventilação** é o mais importante, e deve ser avaliada por observação dos movimentos da parede torácica proximal e ausculta de murmúrio respiratório igual lateralmente nos hemitórax direito e esquerdo nas linhas axilares médias. Deve-se ventilar o recém-nascido a 40 a 60 irpm utilizando a pressão mínima capaz de mover o tórax e produzir murmúrio audível. Os neonatos com síndrome de desconforto respiratório, hipoplasia pulmonar ou ascite podem precisar de pressões mais altas. Deve-se conferir o equipamento e garantir rapidamente boa vedação entre a máscara e a face do neonato. Ao mesmo tempo, a posição da cabeça do bebê deve ser verificada e, sempre que necessário, reposicionada na linha média e em ligeira extensão. Quando necessário, as vias respiratórias são aspiradas.

   b. **Aumente a concentração de oxigênio para 100%** nos neonatos de qualquer idade gestacional, quando o ressuscitamento foi iniciado com mistura de ar–oxigênio.

   Continue a ventilação com ambu-máscara e reavalie em 15 a 30 segundos. A medida mais importante de adequação da ventilação é a resposta do recém-nascido. Se, a despeito de boa entrada de ar, a freqüência cardíaca não subir e a cor permanecer ruim, pode-se considerar a intubação (veja o Cap. 36). Deve-se excluir extravasamento de ar (p. ex., pneumotórax).

   c. **A intubação está indicada absolutamente** apenas quando suspeita-se ou sabe-se da existência de hérnia diafragmática ou anomalia semelhante. Pode ser oportuna quando a ventilação com ambu-máscara é ineficaz, quando um tubo ET é necessário para a administração de drogas de emergência ou quando o bebê requer transporte através de mais do que uma curta distância após estabilização. Mesmo nessas situações, ventilação eficaz com ambu e máscara é exeqüível por longos períodos e preferível a tentativas malsucedidas repetidas de intubação ou tentativas por pessoas não supervisionadas e pouco familiarizadas com o procedimento.

   A intubação deve ser realizada rapidamente (limitando-se cada tentativa a 20 segundos, com ventilação por ambu-máscara intercalada) por um profissional treinado. Se a ventilação inadequada era a única causa da bradicardia, a intubação induzirá aumento da freqüência cardíaca para mais de 100 bpm e rápida melhora da cor. As habilidades de intubação podem ser facilmente aprendidas e conservadas através da prática com um de vários modelos comercializados ou do uso compassivo de gatinhos anestesiados com cetamina.

   A chave para uma intubação bem-sucedida é posicionar corretamente o neonato e o laringoscópio e conhecer os marcos de referência anatômicos. Se o queixo, o esterno e o umbigo do neonato estiverem alinhados em um único plano, e se, após introdução na boca do bebê, o cabo e a lâmina do laringoscópio estiverem alinhados com aquele plano e seguros em um ângulo aproximado de 60 graus com o tórax, apenas um de quatro marcos anatômicos será visível pelo intubador: estes incluem, em direção cefalocaudal, a parte posterior da língua, a valécula e a epiglote, a laringe (traquéia e cordas vocais) ou o esôfago. O intubador bem-sucedido deve ver a ponta do laringoscópio e um marco e, então, saber se este é cefálico ou caudal à laringe. O intubador pode ajustar a posição da lâmina em vários milímetros e localizar as cordas vocais. Então, insere o tubo ET sob visualização direta.

   d. **Circulação.** Se, após intubação e 30 segundos de ventilação com oxigênio a 100%, a freqüência cardíaca permanecer inferior a 60 bpm, deve-se instituir **massagem cardíaca.** A melhor técnica é permanecer aos pés do recém-nascido e colocar os polegares na junção dos terços médio e inferior do esterno, com os dedos cingindo e apoiando o tórax. Como alternativa, pode-se permanecer ao lado do neonato e comprimir o terço inferior do seu esterno com os dedos indicador e médio de uma mão. Nos dois métodos, deve-se comprimir o esterno em cerca de um terço do diâmetro do tórax à freqüência de 90 vezes por minuto na proporção de três compressões para cada incursão. A ventilação com pressão positiva deve ser continuada à freqüência de 30 incursões por minuto, entremeadas no período após cada terceira compressão. Determine a eficácia das compressões pela palpação dos pulsos femorais, braquiais ou do cordão umbilical.

   Após 30 segundos, suspenda a ventilação e as compressões por 6 segundos enquanto avalia a freqüência cardíaca. Se a freqüência for > 60 bpm, devem-se suspender as compressões torácicas e manter a ventilação até que a respiração seja espontânea. Caso não se observe melhora, as compressões e a ventilação são mantidas por períodos sucessivos de 30 segundos intercalados por períodos de avaliação de 6 segundos.

Os neonatos que precisam de suportes ventilatório e circulatório estão intensamente deprimidos e necessitam de ressuscitamento imediato e vigoroso. O ressuscitamento pode exigir pelo menos três indivíduos treinados trabalhando em equipe.

e. **Medicação.** Se, a despeito da ventilação adequada com oxigênio a 100% e compressões torácicas, uma freqüência cardíaca > 60 bpm não for alcançada dentro de 1 ou 2 minutos após o nascimento, devem-se fornecer medicamentos como agentes cronotrópicos e inotrópicos para estimular o miocárdio, garantir hidratação adequada e, em algumas situações, corrigir a acidose. (Veja no Quadro 4.2 as drogas, indicações e doses.) Os medicamentos fornecem substrato e estímulo ao coração, de modo que ele possa manter a circulação de oxigênio e nutrientes para o cérebro. Para realizar cálculos rápidos, utilize 1, 2 ou 3 kg como estimativa do peso ao nascer.

   i. A via intravenosa mais acessível para a administração neonatal de medicamentos é o cateterismo da veia umbilical (veja o Cap. 36), que pode ser realizado de maneira rápida e asséptica. Embora o cateter preenchido com solução salina possa alcançar a veia cava inferior (isto é, 8–10 cm), em 60 a 70% dos neonatos ele pode estacionar em uma posição indesejável ou perigosa (p. ex., veia hepática, porta ou pulmonar). Portanto, a introdução do cateter por 2 a 3 cm além da parede abdominal (total de 4–5 cm no neonato a termo), somente até o ponto de retorno sangüíneo fácil, é mais segura antes da injeção de drogas. Nessa posição, a ponta do cateter está no ducto venoso ou logo abaixo; é importante lavar o cateter após a administração de todos os medicamentos porque não há fluxo através do vaso após a seção do cordão.

   ii. O **tratamento farmacológico** como medida adjuvante ao oxigênio visa estimular o miocárdio e corrigir a acidose. Bradicardia persistente é uma indicação para administração de **epinefrina**, após o estabelecimento de ventilação eficaz. A epinefrina é um potente agonista adrenérgico, e atua em adultos e neonatos induzindo vasoconstrição intensa e aumento da perfusão nas artérias coronárias (e cerebrais). A dose recomendada é extrapolada a partir da dose aparentemente eficaz em adultos, e baseia-se em respostas medidas e na experiência empírica. A dose intravenosa de 0,1 a 0,3 mL/kg (até 1,0 mL) da solução de epinefrina a 1:10.000 deve ser fornecida idealmente através do cateter venoso umbilical e levada até a circulação central por lavagem do cateter. Pode-se repetir a dose a cada 3 a 5 minutos se necessário, e não há benefício aparente em doses mais altas.

   Quando um acesso à circulação central é difícil ou demorado, pode-se administrar a epinefrina através do tubo ET para absorção transpulmonar. Estudos em animais asfixiados demonstraram absorção e ação rápidas da epinefrina administrada por via endotraqueal, elevando a freqüência cardíaca e a pressão arterial até mesmo na presença de acidose grave. Relatos de casos descrevem o mesmo efeito em recém-nascidos, embora não existam experiências maiores nem estudos controlados. Quando fornecida por essa via, doses de 0,1 a 0,3 mL/kg da solução a 1:10.000 (0,01–0,03 mg/kg) provavelmente serão ineficazes, e devem-se considerar doses mais altas de 0,3 a 1,0 mL/kg da solução a 1:10.000 (0,03–1,0 mg/kg). Essas doses mais altas não precisam ser diluídas para aumentar o volume total. Contudo, em virtude da eficácia limitada da via intratraqueal, a via intravenosa é preferível para ministrar epinefrina.

   Se duas doses de epinefrina não produzirem melhora, podem-se fornecer doses adicionais, mas devem-se considerar outras causas da depressão persistente.

   iii. **Expansão do volume.** Se a ventilação e a oxigenação estiverem estabelecidas, mas a pressão arterial ainda for baixa ou a perfusão periférica precária, a expansão do volume pode ser indicada através do uso de solução salina a 0,9%, albumina a 5%, concentrado de hemácias ou sangue total, começando com 10 mL/kg (veja IV.B e o Cap. 17). Outras indicações de expansão do volume incluem evidências de sangramento agudo ou resposta fraca aos esforços de ressuscitamento. A expansão do volume deve ser realizada com cautela em recém-nascidos, nos quais a hipotensão pode ser causada por lesão miocárdica asfíxica em vez de por hipovolemia. É importante utilizar normas da pressão arterial apropriadas em relação à idade gestacional e ao peso ao nascer para determinar o estado do volume (veja o Cap. 26B).

   Na maioria das situações, não há necessidade de correção rápida da acidose como parte do ressuscitamento inicial. Na ausência de resposta à epinefrina e à expansão do volume, a acidose documentada ou suspeita deve ser tratada com 2 mEq de bicarbonato por quilograma de peso corporal. O **bicarbonato** deve ser ministrado como **4 mL/kg de bicarbonato de sódio a 0,5 mEq/mL** durante 2 a 4 minutos através da veia umbilical.

   Como há riscos em potencial além de benefícios em todos os medicamentos (Quadro 4.2), a administração de drogas através da veia umbilical deve ser reservada para os neonatos nos quais a bradicardia persiste apesar de transporte de oxigênio e ventilação adequados. Se uma via respiratória adequada foi instalada, ventilação eficaz foi obtida e a freqüência cardíaca excede 100 bpm, deve-se remover o neonato para a unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), onde exame físico, medição dos sinais vitais e resultados de exames como radiografia de tórax identificarão mais claramente a conveniência de intervenções específicas.

QUADRO 4.2 Ressuscitamento Neonatal

Droga/Tratamento	Dose/kg	Peso (kg)	Volume IV	Volume IT	Método	Indicação
Epinefrina a 1:10.000 0,1 mg/mL	0,01–0,03 mg/kg IV 0,03–0,1 mg/kg IT	1 2 3 4	0,2 0,4 0,6 0,8	0,6 1,2 1,8 2,4	Fornecer como injeção rápida IV ou IT. As doses IT atuais não necessitam de diluição nem lavagem com solução salina. NÃO fornecer por via intra-arterial; **não misturar** com bicarbonato; repetir SOS em 5 min	Assistolia ou bradicardia grave
Expansores de volume Solução salina a 0,9% Albumina a 5% ou plasma Sangue total	10–20 mL/kg	1 2 3 4	10 mL 20 mL 30 mL 40 mL		Fornecer IV durante 5–10 min Mais lento em neonatos prematuros	Hipotensão devida a perda de volume intravascular (veja o Cap. 17)
Naloxona (Narcan) 0,4 mg/mL	0,1–0,2 mg/kg	1 2 3 4	0,25–0,5 0,50–1,0 0,75–1,5 1,0–2,0		Fornecer via IV rápida ou IM, SC ou IT; repetir SOS 3 vezes se não houver resposta; **não utilizar se houver suspeita de uso materno de narcóticos**; não misturar com bicarbonato (veja o Cap. 19)	Depressão por narcótico
Bicarbonato de sódio 0,5 mEq/mL	2 mEq/kg IV	1 2 3 4	2 mL 4 mL 6 mL 8 mL		Fornecer IV durante 2 min; não misturar com epinefrina, cálcio ou fosfato; garantir ventilação adequada; repetir SOS em 5–10 min	Acidose metabólica, **raramente** necessário na sala de parto. Melhor esperar por acidose confirmada
Dopamina	30/60/90 mg/100 mL de solução				Fornecer como infusão contínua	Hipotensão secundária a baixo débito cardíaco (veja o Cap. 17)
Cardioversão/desfibrilação (veja o Cap. 25)	1 a 4 J/kg aumentar 50% de cada vez	—	—		—	Fibrilação ventricular, taquicardia ventricular
Tubo ET (veja o Cap. 36)	—	—			Diâmetro interno (mm)	Distância da ponta do tubo ET
		< 1.000 g 1.000–2.000 g 2.000–4.000 g > 4.000 g			2,5 sem *cuff* 3,0 sem *cuff* 3,5 sem *cuff* 3,5–4,0 sem *cuff*	7 cm 8 cm 9 cm 10 cm (para intubação nasal, acrescentar 2 cm)
Lâminas de laringoscópio (veja o Cap. 36)		< 2.000 g > 2.000 g				0 (reta) 1 (reta)

IM = intramuscular; IT = intratraqueal; IV = intravenosa; SC = subcutânea; ET = endotraqueal; SOS = se necessário.

iv. **A reversão da depressão por narcóticos raramente é necessária** durante as etapas iniciais do ressuscitamento, e não é recomendada. Se a mãe tiver recebido analgesia por narcótico nas últimas horas antes do nascimento, o recém-nascido pode ter depressão respiratória devido à passagem transplacentária. A depressão em geral apresenta-se como apnéia persistente mesmo depois que a bradicardia e a cianose foram corrigidas facilmente por ventilação com ambu-máscara. Tais neonatos devem ser tratados com naloxona (0,4 mg/mL), na dose de 0,25 mL/kg (isto é, 0,1 mg/kg). A naloxona não deve ser utilizada se a mãe for usuária crônica de narcóticos, em virtude do risco de abstinência aguda no recém-nascido. Deve-se manter suporte respiratório até a respiração espontânea ocorrer.

IV. SITUAÇÕES ESPECIAIS

A. Aspiração de mecônio (veja o Cap. 24B)

1. Na presença de qualquer coloração de mecônio do líquido amniótico, o obstetra deve avaliar rapidamente o bebê durante o processo de nascimento para verificar a presença de mecônio nas secreções ou de quantidade copiosa no líquido amniótico. A **aspiração rotineira** de todos os neonatos tintos de mecônio não é recomendada, mas, na presença de líquido ou secreções significativas, a boca e a faringe devem ser aspiradas com seringa-bulbo após liberação da cabeça e antes de a respiração começar.
2. O recém-nascido deve ser avaliado imediatamente para determinar se é vigoroso, o que é definido como esforço respiratório forte, bom tônus muscular e freqüência cardíaca > 100 bpm. Os neonatos vigorosos devem ser tratados como normais, a despeito da presença de líquido amniótico tinto de mecônio. Se o obstetra e o pediatra assistente concordarem que o recém-nascido é vigoroso, não é necessário afastar o bebê da mãe após o nascimento. Os neonatos que não estiverem claramente vigorosos devem ser intubados rapidamente e sua traquéia aspirada para remover o mecônio, de preferência antes da primeira incursão respiratória. Em muitos casos, ainda que o bebê tenha arquejado, ainda é possível remover algum mecônio por aspiração traqueal direta. A aspiração é realizada através de adaptadores que permitem conectar o tubo ET ao cateter de aspiração. O ressuscitador deve evitar técnicas de aspiração que possam levar à autocontaminação com sangue ou conteúdo vaginal.
3. No caso de neonatos sob risco da síndrome de aspiração de mecônio que manifestam dificuldade respiratória inicial, deve-se ter cautela contínua na sala de parto e na UTIN para garantir oxigenação adequada e prevenir até mesmo hipoxemia transitória.

B. Choque. Alguns recém-nascidos apresentam-se com palidez e choque na sala de parto (veja os Caps. 17 e 26B). O choque pode advir de perda sanguínea intraparto significativa devido a separação placentária, hemorragia fetomaterna, avulsão do cordão umbilical da placenta, vasos ou placenta prévios, incisão de uma placenta anterior durante o parto cesáreo, transfusão fetofetal ou ruptura de uma víscera abdominal (fígado ou baço) durante um parto difícil. Também pode decorrer de vasodilatação ou perda do tônus vascular secundária a septicemia ou hipoxemia e acidose. Esses neonatos mostram-se pálidos, taquicárdicos (acima de 180 bpm), taquipnéicos e hipotensos com enchimento capilar débil e pulsos fracos.

Após instituição do suporte respiratório, transfusão imediata de concentrado de hemácias O-negativas e albumina a 5% podem ser necessárias se perda sanguínea aguda for a causa subjacente. Administra-se um volume de 20 mL/kg através de cateter venoso umbilical. Se não houver melhora clínica, pesquisam-se causas de perda sanguínea adicional, além de manter reposição mais vigorosa de sangue e solução colóide. É importante lembrar que o hematócrito pode ser normal imediatamente após o nascimento, caso a perda sanguínea tenha sido aguda durante o período intraparto.

Exceto nos casos de perda sanguínea aguda maciça, o uso de emergência de reposição sanguínea é desnecessário e a estabilização aguda é possível com soluções cristalóides. A solução salina a 0,9% é a primeira escolha como líquido de reposição. Assim, há tempo para obter hemoderivados apropriados do banco de sangue se a reposição de sangue for necessária depois.

Exceto nas situações de emergência mais extremas, em que não existe outra opção terapêutica, não se recomenda o uso de sangue autólogo da placenta.

C. Extravasamento de ar. Se o recém-nascido não responder ao ressuscitamento apesar de ventilação aparentemente eficaz, compressões torácicas e medicamentos, considere a possibilidade das síndromes de extravasamento de ar. O pneumotórax (uni- ou bilateral) e o pneumopericárdio devem ser excluídos por transiluminação ou toracocentese diagnóstica (veja o Cap. 24A).

D. Prematuridade. Os neonatos prematuros precisam de assistência especial na sala de parto, incluindo o uso de misturas de oxigênio–ar e monitoração por oximetria, e precauções como envoltórios ou sacos plásticos para prevenir perda de calor devida à pele mais fina e relação área de superfície/peso corporal mais alta. Apnéia secundária a insuficiência respiratória é mais provável nas idades gestacionais menores, e deve-se instituir suporte. Os pulmões com deficiência de surfactante têm baixa complacência, e pressões ventilatórias mais altas podem ser necessárias nas primeiras incursões respiratórias. De acordo com a razão da prematuridade, uma infecção perinatal é mais freqüente em neonatos prematuros, o que eleva seu risco de depressão perinatal.

V. ESCORES DE APGAR. A avaliação e as decisões acerca das medidas de ressuscitamento devem ser baseadas na avaliação de respiração, freqüência cardíaca e cor. Os escores de Apgar são atribuídos após o nascimento e registrados no prontuário do neonato. O escore de Apgar consiste na soma dos pontos totais atribuídos a cinco sinais objetivos no recém-nascido. Cada sinal avaliado recebe um escore de 0, 1 ou 2. Em geral, calcu-

lam-se os escores totais 1 e 5 minutos após o nascimento. Se o escore de 5 minutos for igual ou menor que 6, registra-se o escore a intervalos sucessivos de 5 minutos até que seja > 6 (Quadro 4.1). Um escore de 10 indica que o neonato está em perfeito estado; isso é bastante incomum, porque a maioria dos neonatos tem algum grau de acrocianose. Se calculado corretamente, o escore fornece as seguintes informações:

A. Escore de Apgar de 1 minuto. Geralmente é correlacionado com o pH no sangue do cordão umbilical, e é um índice de depressão intraparto. Não se correlaciona com o prognóstico. Mostrou-se que os neonatos com escore de 0 a 4 têm pH significativamente menor, pressão parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) mais alta e base tampão menor que aqueles com escores de Apgar > 7. No recém-nascido de MBPN, um Apgar baixo pode não indicar depressão grave. Até 50% dos neonatos com idade gestacional de 25 a 26 semanas e escores de Apgar de 0 a 3 têm pH do sangue do cordão > 7,25. Portanto, não se deve presumir que um neonato de MBPN com escore de Apgar baixo esteja gravemente deprimido. Não obstante, tais neonatos devem ser ressuscitados ativamente, e costumam responder mais rapidamente e a medidas menos invasivas do que os neonatos cujo escore de Apgar reflete acidemia.

B. Escores de Apgar após mais de 1 minuto refletem o estado em evolução do neonato e a adequação dos esforços de ressuscitamento. A persistência de escores de Apgar baixos indica a necessidade de esforços terapêuticos adicionais e, em geral, a gravidade do problema subjacente do neonato. Ao avaliar a adequação do ressuscitamento, o problema mais comum é insuflação pulmonar e ventilação inadequadas. É importante garantir boa vedação da máscara, corrigir a posição do tubo ET e adequar a pressão inspiratória máxima aplicada ao ambu se o escore de Apgar não subir à medida que o ressuscitamento prosseguir.

Quanto mais longo for o período de depressão grave (isto é, escore de Apgar < 3), maior a probabilidade de prognóstico neurológico a longo prazo anormal. No entanto, muitos neonatos com depressão prolongada (> 15 minutos) são normais no acompanhamento. Ademais, a maioria dos bebês com anormalidades motoras a longo prazo, como paralisia cerebral, não teve períodos de depressão após o nascimento e recebeu escores de Apgar normais (veja o Cap. 27C). Os escores de Apgar foram criados para monitorar a transição neonatal e a eficácia do ressuscitamento, e sua utilidade permanece limitada a esse papel importante. A Academia Americana de Pediatria atualmente recomenda um formulário expandido de registro do escore de Apgar, o que detalha a pontuação numérica e as intervenções concomitantes de ressuscitamento.

VI. EVOLUÇÃO DA ASSISTÊNCIA. A prática do ressuscitamento neonatal continua a evoluir com o advento de novos equipamentos e uma maior compreensão dos melhores métodos de ressuscitamento.

A. Vias respiratórias com máscara laríngea. Máscaras que se adaptam sobre a entrada laríngea foram criadas e são eficazes na ventilação de recém-nascidos. A fácil introdução e a capacidade de manter a via respiratória estável com esse dispositivo, sem a necessidade de habilidade de intubação, podem torná-lo o método preferível de suporte das vias respiratórias em muitos casos. Tais dispositivos foram mais amplamente estudados em neonatos a termo, mas há relatos de casos de sua utilidade na ventilação de neonatos prematuros pequenos por longos períodos de tempo. Porém, essas máscaras não foram avaliadas em neonatos pré-termo pequenos, e a eficácia relativa para aspiração de mecônio não foi relatada.

B. Ressuscitador neonatal Neopuff (Fisher & Paykel, Inc.). Este dispositivo é acionado manualmente, limitado por pressão, ciclado manualmente e impelido pneumaticamente por fluxímetro. Oferece maior controle do que a ventilação manual ao fornecer incursões de tamanho reprodutível (pressões máxima e expiratória final) e um método simplificado de controle da freqüência respiratória. Uma utilidade importante desse dispositivo é no transporte de neonatos pré-termo que necessitam de assistência ventilatória, quando o uso de respirador mecânico elétrico é impossível.

C. Ressuscitamento com ar ambiente. O NRP continua a recomendar o uso de oxigênio durante o ressuscitamento neonatal, mas há evidências de que o ressuscitamento com ar ambiente é igualmente eficaz e potencialmente mais seguro. Estudos com animais mostraram que nem o oxigênio hiperbárico nem o normobárico são mais eficientes no ressuscitamento de coelhos neonatais, e que níveis de oxigênio altos podem resultar em maior mortalidade e desfecho neurológico pior entre os sobreviventes. Em estudos de neonatos humanos a termo, os grupos tratados com oxigênio e ar ambiente tiveram tempo igual até a normalização da freqüência cardíaca após o nascimento, e escores de Apgar semelhantes em 1 e 5 minutos. Os gases sangüíneos se normalizaram no mesmo ritmo nos dois grupos, exceto por tensões de dióxido de carbono mais altas no grupo tratado com oxigênio. O tempo até o início do choro foi prolongado no grupo tratado com oxigênio, e a mortalidade neonatal foi similar nos dois grupos. À medida que o conhecimento das mudanças normais na saturação de oxigênio após o nascimento aumentar e mais dados se acumularem sobre a eficácia do ressuscitamento com ar ambiente, é provável que o suporte respiratório na sala de parto com oxigênio a 100% seja substituído por oxigênio misturado regulado ou ar ambiente.

D. Omissão ou suspensão do ressuscitamento. O ressuscitamento ao nascimento é indicado para os neonatos que provavelmente terão alta taxa de sobrevida e chance pequena de morbidade grave, incluindo aqueles com idade gestacional ≥ 25 semanas. Nas situações em que a sobrevida é improvável ou a morbidade associada é muito alta, os desejos dos pais como os melhores representantes do recém-nascido devem guiar as decisões sobre a instituição de ressuscitamento.

Se não houver sinais de vida em um recém-nascido após 10 minutos de esforços agressivos de ressuscitamento, sem evidências de outras causas de depressão neonatal, a suspensão do ressuscitamento pode ser apropriada.

Leituras Sugeridas

Burchfield DJ. Medication use in neonatal resuscitation. *Clin Perinatol* 1999; 26:683.

Davis PG, Tan A, O'Donnell CP, et al. Resuscitation of newborn infants with 100% ocxygen or air: A systemic review and meta-analysis. *Lancet* 2004; 364:1329–1333.

Kattwinkel J, ed. *Textbook of neonatal resuscitation*, 5th ed. Dallas: American Academy of Pediatrics and American Heart Association, 2006.

Ostrea EM, Odell GB. The influence of bicarbonate administration on blood pH in a "closed system": Clinical implications. *J Pediatr* 1972; 80:671.

Perlman JM, Rissewr R. Cardiopulmonary resuscitation in the delivery room. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149:20.

Saugstad OD. Resuscitation of newborn infants with room air or oxygen. *Semin Neonatol* 2001; 6:233.

Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: An international controlled trial. *Pediatrics* 1998; 102:e1.

Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, et al. Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium stained neonates before delivery of their shoulders: Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:597–602.

5 ASSISTÊNCIA DO RECÉM-NASCIDO SADIO NO BERÇÁRIO

Lori A. Sielski e Tiffany M. McKee-Garrett

I. INTERNAÇÃO NO BERÇÁRIO. Os recém-nascidos sadios devem permanecer na sala de parto com suas mães o máximo possível para promover o início imediato da amamentação e o vínculo inicial (veja o Cap. 11). Devem-se envidar todos os esforços para evitar separar o bebê da mãe.

- **A.** Os critérios de internação no berçário variam entre os hospitais. O requisito mínimo é tipicamente um neonato em bom estado geral com idade gestacional mínima de 35 semanas, porém alguns berçários especificam um peso ao nascer mínimo, por exemplo, 2 kg.
- **B. Segurança** impecável no berçário é essencial para proteger o bem-estar das famílias e prevenir a retirada não-autorizada de recém-nascidos.
  1. Muitos berçários utilizam sistemas de segurança eletrônica para rastrear os recém-nascidos.
  2. Pulseiras de identificação com números equivalentes são colocadas no recém-nascido e na mãe tão logo possível após o nascimento. O transporte do neonato entre áreas do hospital não deve ocorrer antes da colocação da pulseira de identificação.
  3. Todos os funcionários são obrigados a utilizar um crachá de identificação (ID) com foto, e os pais devem ser instruídos a permitir que o bebê seja levado apenas por alguém que tenha este crachá.

II. ASSISTÊNCIA TRANSICIONAL

- **A.** O período transicional geralmente é definido como as primeiras 4 a 6 horas após o nascimento. Durante esse período, a resistência vascular pulmonar do recém-nascido diminui, o fluxo sanguíneo para os pulmões aumenta sobremodo, a oxigenação e a perfusão gerais aumentam e o canal arterial começa a constringir-se ou fechar.
- **B.** A interrupção da transição normal, em geral devido a complicações que ocorrem no período perinatal, causa sinais de sofrimento no recém-nascido.
- **C.** Os sinais comuns de comprometimento da transição são (i) dificuldade respiratória, (ii) má perfusão com cianose ou palidez ou (iii) necessidade de oxigênio suplementar.
- **D.** A assistência transicional do recém-nascido pode ocorrer no quarto da mãe ou no berçário.
  1. Os neonatos são avaliados à procura de problemas que impeçam sua internação no berçário normal, como grandes malformações e distúrbios da transição.
  2. O recém-nascido deve ser avaliado a cada 30 a 60 minutos durante esse período, incluindo medição da freqüência cardíaca, freqüência respiratória e temperatura axilar; avaliação da cor e do tônus; e observação dos sinais de abstinência de medicamentos maternos.
  3. Quando se suspeita de distúrbio da transição, um neonato hemodinamicamente estável pode ser observado estreitamente no berçário por um breve período de tempo. Aqueles com sinais persistentes de perturbação da transição necessitam de transferência para um nível mais alto de assistência.

III. ASSISTÊNCIA ROTINEIRA

- **A.** Neonatos sadios devem permanecer com suas mães durante todo ou quase todo o tempo. Quando possível, os exames físicos, a administração de medicamentos e o banho devem ocorrer no quarto da mãe. Para a assistência neonatal rotineira, recomenda-se uma relação da equipe de enfermagem de 1:6–8.
  1. À internação no berçário, avalia-se a idade gestacional de todos os bebês por meio do escore de Ballard expandido (veja o Cap. 3B).
  2. Registram-se o peso, o perímetro frontal-occipital (PFO) e o comprimento. Com base nessas medidas, o recém-nascido é classificado como adequado para a idade gestacional (AIG), pequeno para a idade gestacional (PIG) ou grande para a idade gestacional (GIG) (veja o Cap. 3).
- **B.** A temperatura do neonato é estabilizada com uma de três modalidades possíveis:
  1. Aquecedor radiante aberto com servocontrole.
  2. Incubadora com servocontrole.
  3. Contato pele a pele com a mãe.
- **C.** Observam-se as precauções universais durante todos os contatos com pacientes.
- **D.** O primeiro **banho** é fornecido com sabão neutro e água morna após o registro de temperatura axilar > 36,4°C.
- **E.** As práticas aceitáveis de **cuidados ao cordão umbilical** incluem exposição ao ar ou aplicação de anti-sépticos tópicos, como corante triplo, ou antibióticos tópicos, como bacitracina. O uso de anti-sépticos ou antibióticos tópicos parece reduzir a colonização bacteriana do cordão umbilical, porém nenhum método

de cuidados ao cordão mostrou-se superior na prevenção de colonização e doença. A manutenção do cordão seco promove a queda antecipada do coto umbilical.

IV. MEDICAMENTOS DE ROTINA

A. Todos os recém-nascidos devem receber profilaxia contra a oftalmia gonocócica neonatal dentro de 1 hora após o nascimento, independentemente do modo de parto. A profilaxia é fornecida como uma fita única de pomada de eritromicina (a 0,5%) no saco conjuntival bilateral; como alternativa, usam-se gotas de nitrato de prata a 1% se houver preocupação com gonococos resistentes à eritromicina.

B. Deve-se administrar uma dose intramuscular única de 0,5 a 1 mg de óxido de vitamina K_1 (fitonadiona) a todos os recém-nascidos antes de 6 horas de vida para prevenir hemorragia por deficiência de vitamina K (HDVK). As preparações orais de vitamina K **não** são recomendadas porque a HDVK tardia (2–12 semanas de vida) é mais bem prevenida com a administração de vitamina K parenteral.

C. A administração da primeira dose da vacina anti-hepatite B isenta de conservantes é recomendada a todos os neonatos durante a hospitalização neonatal, mesmo se a mãe for HepBsAg-negativa.

1. A vacina anti-hepatite B é administrada nas primeiras 12 horas de vida quando o HepBsAg materno é positivo ou desconhecido. Os recém-nascidos de mães HepBsAg-positivas necessitam também de imunoglobulina anti-hepatite B (veja o Cap. 23).
2. A vacina é fornecida após consentimento dos pais como uma única injeção intramuscular de 0,5 mL de Recombivax HB (5 μg) (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey) ou Engerix-B (10 μg) (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica).
3. Os pais devem receber um folheto de informações sobre a vacina no momento em que ela é administrada. O folheto está disponível no site www.cdc.gov/nip/publications.

V. TRIAGEM

A. Os resultados dos exames de triagem pré-natais devem ser revistos e documentados no prontuário do neonato no momento do nascimento. Os exames de triagem pré-natais maternos costumam incluir:

1. Grupo sanguíneo, Rh, triagem de anticorpos.
2. Hemoglobina ou hematócrito.
3. Título de anticorpos anti-rubéola.
4. Antígeno de superfície da hepatite B.
5. Teste sorológico para sífilis (Venereal Disease Research Laboratory [VDRL] ou reagina plasmática rápida [RPR]).
6. Vírus da imunodeficiência humana (HIV).
7. Culturas para gonorréia e clamídia.
8. α-Fetoproteína sérica/painel tríplice.
9. Teste de tolerância à glicose.
10. Cultura para estreptococos do grupo B (GBS).

B. O sangue do cordão umbilical é armazenado por 14–21 dias, de acordo com as normas do banco de sangue.

1. Devem-se solicitar grupo sanguíneo e teste de Coombs direto em todo recém-nascido cuja mãe seja Rh-negativa, apresente triagem de anticorpos positiva ou tenha tido bebê prévio com anemia hemolítica com teste de Coombs positivo.
2. O grupo sanguíneo e o teste de Coombs direto também devem ser solicitados em todo neonato com icterícia nas primeiras 24 horas de vida ou se houver hiperbilirrubinemia inexplicada (veja o Cap. 18).

C. Triagem metabólica neonatal (veja o Cap. 29)

1. Nos Estados Unidos, os 50 estados e o Distrito de Colúmbia realizam triagem universal de quatro distúrbios metabólicos importantes — hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria, galactosemia e hemoglobinopatias.
2. Os programas de triagem neonatal variam sobremodo entre os estados. O National Newborn Screening and Genetics Resource Center (http://genes-r-us.uthsca.edu/) cita todos os distúrbios atualmente incluídos na triagem, por estado.
3. A coleta rotineira de amostras se dá entre 24 e 72 horas de vida. Em alguns estados, realiza-se rotineiramente uma segunda triagem com 2 semanas de vida.

D. Doença estreptocócica do grupo B

1. Todos os recém-nascidos devem ser submetidos a triagem do risco de doença por GBS adquirida no período perinatal, conforme descrito pelo Centers for Disease Control and Prevention (http://www.cdc.gov/groupbstrep/hospitals/hospitals_guidelines_summary.htm).
2. A penicilina é o agente quimioterápico intraparto preferido. A administração intravenosa à mãe > 4 horas antes do parto oferece profilaxia neonatal adequada.
3. Os recém-nascidos devem ser assistidos de acordo com o algoritmo terapêutico (veja o Cap. 23).

E. Triagem da glicose

1. Os neonatos devem ser alimentados precocemente e a intervalos freqüentes para prevenir hipoglicemia.
2. Os recém-nascidos de mães diabéticas (veja o Cap. 2) e aqueles PIG e GIG devem realizar triagem de hipoglicemia no período neonatal imediato (veja o Cap. 29).

F. Triagem da bilirrubina
   1. Antes da alta, todos os recém-nascidos devem passar por uma triagem do risco de hiperbilirrubinemia significativa subseqüente. Isso pode ser realizado por meio de medição da bilirrubina sérica em amostra obtida no momento da triagem metabólica ou de medição transcutânea da bilirrubina. O valor deve ser registrado e interpretado em um nomograma com idade em horas (veja o Cap. 18).
   2. Forneça aos pais informações verbais e escritas sobre a icterícia neonatal.

G. A triagem rotineira da audição para perda auditiva congênita é exigida na maioria dos estados nos Estados Unidos (veja o Cap. 35). Comunicação verbal e documentação escrita dos resultados da triagem auditiva devem ser fornecidas aos pais, se necessário com informações de encaminhamento.

VI. AVALIAÇÕES ROTINEIRAS

A. O médico do recém-nascido deve realizar um exame físico completo nas primeiras 24 horas de vida.

B. Os sinais vitais, incluindo as freqüências respiratória e cardíaca e a temperatura axilar, são registrados a cada 8 a 12 horas.

C. Toda eliminação de urina e fezes é documentada no prontuário do bebê. A primeira micção deve ocorrer até 30 horas de vida. A primeira eliminação de mecônio é esperada nas primeiras 48 horas. Retardo na micção ou evacuação é motivo de preocupação e deve ser investigado.

D. O peso diário do neonato é anotado no prontuário. Perda ponderal acima de 7% gera preocupação e deve ser investigada. Perda excessiva de peso geralmente decorre de taxa calórica insuficiente (veja o Cap. 11). Se a taxa calórica for considerada adequada, devem-se considerar etiologias orgânicas, como distúrbios metabólicos, infecção ou hipotireoidismo.

VII. QUESTÕES FAMILIARES E SOCIAIS

A. A visitação por irmãos é incentivada e é um elemento importante da assistência baseada na família. Porém, irmãos com febre, sinais de doença respiratória ou gastrintestinal aguda ou história de exposição recente a doenças contagiosas, como varicela, não devem visitar o recém-nascido.

B. A participação do serviço social é útil em circunstâncias como mães adolescentes; ausência ou deficiência da assistência pré-natal; história de violência doméstica; abuso materno de substâncias; história de envolvimento prévio com o Conselho Tutelar ou problema similar.

VIII. ALIMENTAÇÃO.

A freqüência, a duração e o volume de cada mamada dependem de a alimentação do neonato ser com leite materno ou mamadeira.

A. O neonato **alimentado ao seio** deve mamar tão logo possível após o nascimento, de preferência na sala de parto, e fazê-lo 8 a 12 vezes/dia durante a hospitalização neonatal. A participação de um especialista em lactação durante a hospitalização é altamente recomendada para todas as mães nutrizes (veja o Cap. 11).

B. Oferece-se uma fórmula láctea infantil padrão contendo ferro, 67 cal/100 mL, aos neonatos para os quais o aleitamento materno esteja contra-indicado ou por solicitação da mãe que deseja alimentar o bebê com mamadeira. A menos que sejam contra-indicadas por uma história familiar forte, as fórmulas à base de lactose com proteína do leite (lactalbumina e caseína) podem ser fornecidas a todos os neonatos.
   1. O recém-nascido deve ser alimentado pelo menos a cada 3 a 4 horas.
   2. Durante os primeiros dias de vida, o neonato sadio deve ingerir no mínimo 15 a 30 mL por mamada.
   3. A freqüência e o volume de cada mamada são registrados no prontuário do recém-nascido.

IX. CIRCUNCISÃO DO RECÉM-NASCIDO

A. A Academia Americana de Pediatria (AAP) declarou que existem evidências científicas demonstrando benefícios médicos em potencial da circuncisão neonatal masculina; contudo, tais dados não são suficientes para recomendar a circuncisão neonatal rotineira. Os benefícios em potencial são menor incidência de infecção do trato urinário no primeiro ano de vida; redução do risco de carcinoma epidermóide do pênis; e redução do risco de adquirir doenças sexualmente transmissíveis, em particular a infecção pelo HIV.

B. Obtém-se consentimento informado antes de realizar o procedimento. Os riscos e benefícios em potencial do procedimento são explicados aos pais.
   1. A taxa de complicações gerais da circuncisão neonatal é de aproximadamente 0,5%.
   2. A complicação mais comum é sangramento (~0,1%), seguida por infecção. A história familiar de distúrbios hemorrágicos, como hemofilia ou doença de von Willebrand, deve ser explorada com os pais durante a obtenção do consentimento. Se a história familiar for positiva, solicitam-se exames apropriados para excluir um distúrbio hemorrágico antes de realizar o procedimento.
   3. Os pais devem compreender que a circuncisão neonatal é um procedimento eletivo; a decisão de submeter o filho deles à circuncisão é voluntária e não é imprescindível medicamente.
   4. As contra-indicações à circuncisão no período neonatal incluem:
      a. Enfermidade ou estado clínico instável.
      b. Diagnóstico de um distúrbio hemorrágico congênito. Pode-se realizar a circuncisão se o recém-nascido receber tratamento clínico apropriado antes do procedimento (p. ex., infusão de fator VIII ou IX).
      c. Pênis diminuto ou "embutido".
      d. Anormalidades do pênis, incluindo hipospadia, ambigüidade, curvatura ventral ou micropênis.
      e. A circuncisão deve ser adiada em neonatos com criptorquidia bilateral.

C. Deve-se fornecer analgesia adequada para a circuncisão neonatal. Os métodos aceitáveis de analgesia são bloqueio do nervo dorsal do pênis, bloqueio anelar subcutâneo e mistura eutética de anestésicos locais (EMLA creme): prilocaína a 2,5% e lidocaína a 2,5%.

D. Além de analgesia, outros métodos de conforto são oferecidos ao recém-nascido durante a circuncisão.
 1. Deve-se fornecer sacarose a 24% em uma chupeta, segundo o protocolo do berçário, ao neonato durante a circuncisão.
 2. Os membros superiores do bebê devem ser atados por um lençol, e o bebê colocado em uma prancha de circuncisão acolchoada com contenção apenas dos membros inferiores.
 3. A administração de paracetamol antes do procedimento não é uma medida eficaz para analgesia.

E. A circuncisão no recém-nascido pode ser realizada por meio de três métodos diferentes:
 1. Pinça de Gomco.
 2. Pinça de Mogen.
 3. Dispositivo Plastibell.

F. Devem-se fornecer a todos os pais instruções orais ou escritas explicando os cuidados a serem tomados após a circuncisão.

X. PREPARAÇÃO DA ALTA

A. A orientação dos pais sobre os cuidados rotineiros ao recém-nascido deve começar ao nascimento e continuar até a alta. Informações escritas além das instruções verbais podem ser úteis e, em alguns casos, são obrigatórias. Por ocasião da alta, devem-se rever as seguintes questões do neonato:
 1. Observação de icterícia neonatal.
 2. Cuidados rotineiros ao cordão umbilical e à pele.
 3. Cuidados rotineiros após a circuncisão (quando indicado).
 4. Posição em decúbito dorsal durante o sono.
 5. Sinais sutis de enfermidade no recém-nascido, como febre, irritabilidade, letargia ou alimentação precária.
 6. Adequação da ingestão oral, particularmente para os neonatos alimentados ao seio (veja o Cap. 11). Isso inclui no mínimo oito mamadas por dia; uma fralda molhada por dia de vida, constante a partir do sexto dia de vida; duas evacuações por período de 24 horas.
 7. Instalação e utilização apropriadas de assento infantil em automóveis.
 8. Detectores de fumaça.
 9. Diminuição da temperatura da água quente.
 10. Prevenção do tabagismo passivo.

B. O exame físico à alta é revisto no Cap. 3.

C. Condições de alta
 1. Cada díade mãe–bebê deve ser avaliada individualmente para determinar o momento ideal da alta.
 2. A AAP recomenda que critérios mínimos de alta sejam satisfeitos antes que o recém-nascido receba alta hospitalar. É improvável que a satisfação desses critérios ocorra em estadia pós-natal < 48 horas.
 3. A alta com menos de 48 horas de vida deve ser limitada aos neonatos que provieram de gestação única, com idade gestacional mínima de 38 semanas e peso ao nascer apropriado à idade gestacional. Os critérios de alta precoce incluem:
  a. Evolução anteparto, intraparto e pós-parto sem intercorrências para a mãe e o bebê.
  b. Parto vaginal.
  c. Sinais vitais normais e estáveis em berço aberto por no mínimo 12 horas antes da alta.
  d. Primeira micção e evacuação já ocorreram.
  e. Realização de pelo menos duas mamadas bem-sucedidas.
  f. Exame físico benigno, ausência de anormalidades que exigiriam hospitalização continuada.
  g. Avaliação do risco de hiperbilirrubinemia.
  h. Competência materna nos cuidados rotineiros ao bebê.
  i. Avaliação do apoio recebido pela mãe.
  j. Avaliação dos fatores de risco familiares, ambientais e sociais.
  k. Revisão dos exames sanguíneos maternos e neonatais.
  l. Administração da vacina anti-hepatite B inicial.
  m. Conclusão da triagem metabólica e auditiva, de acordo com a legislação vigente.
  n. Ausência de sangramento excessivo no local de circuncisão há no mínimo duas horas.
  o. Acompanhamento seguro providenciado para a mãe e o recém-nascido.

XI. ACOMPANHAMENTO

A. Para os recém-nascidos que recebem alta dentro de 48 horas após o nascimento, a consulta de acompanhamento deve ocorrer no máximo 48 horas após a alta. Se o acompanhamento precoce não estiver garantido, deve-se adiar a alta.

B. Para os recém-nascidos que recebem alta entre 48 e 72 horas de vida, a consulta de acompanhamento deve ocorrer dentro de 2 a 3 dias após a alta. O dia da consulta dependerá do risco de hiperbilirrubinemia, questões alimentares ou outras preocupações.

C. A consulta de acompanhamento visa esclarecer as seguintes questões:

1. Avaliar o estado geral de saúde do neonato, incluindo o peso, a hidratação e o grau de icterícia.
2. Identificar quaisquer problemas novos.
3. Realizar exames de triagem de acordo com a legislação vigente.
4. Rever a adequação da ingestão oral e analisar os padrões de eliminações.
5. Avaliar a qualidade do vínculo mãe–bebê.
6. Reforçar a orientação dos pais.
7. Rever os resultados de quaisquer exames laboratoriais pendentes.
8. Oferecer orientação preventiva e cuidados de puericultura.

Leituras Sugeridas

American Academy of Pediatrics. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for Perinatal Care*, 6th ed. Elk Grove Village, IL, 2007.

CDC National Immunization Program http://www.cdc.gov/nip/recs/Child_schedule.htm

ASSISTÊNCIA DO RECÉM-NASCIDO DE EXTREMAMENTE BAIXO PESO AO NASCER

6

Steven A. Ringer

I. **INTRODUÇÃO.** Os neonatos de extremamente baixo peso ao nascer (EBPN, peso ao nascer < 1.000 g) constituem um grupo singular de pacientes na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Como são fisiologicamente muito imaturos, eles são extremamente sensíveis a pequenas alterações na assistência respiratória, pressão arterial, administração de líquidos, nutrição e praticamente todos os outros aspectos da assistência. A maneira ideal de assistir esses neonatos será estabelecida por pesquisas contínuas. Contudo, a assistência mais eficaz com base nas evidências atualmente disponíveis é garantida através da implementação de protocolos padronizados para a assistência do neonato de EBPN dentro da UTIN. Nossa conduta é delineada no Quadro 6.1. A uniformidade da conduta dentro de uma instituição e o empenho em prestar assistência e avaliá-la de maneira colaborativa talvez sejam os aspectos mais importantes desses protocolos.

II. **CONSIDERAÇÕES PRÉ-NATAIS.** Se possível, o parto de neonatos extremamente prematuros deve ocorrer em hospital com serviço obstétrico de alto risco e UTIN nível III. A segurança do transporte materno deve ser ponderada contra os riscos do transporte neonatal (veja o Cap. 13). A administração pré-natal de glicocorticóides à mãe, ainda que não haja tempo para ela receber um ciclo completo, reduz o risco da síndrome de desconforto respiratório (SDR) e outras seqüelas da prematuridade.

A. **Parecer da neonatologia.** Se houver o risco de parto de um recém-nascido extremamente prematuro, os pais devem receber a visita de um neonatologista, se possível na presença do obstetra. O parecer deve abordar as seguintes questões:

1. **Sobrevida.** Para a maioria dos pais, o nascimento iminente de um bebê extremamente prematuro é ameaçador, e sua preocupação inicial é a chance de sobrevida do bebê. Em nossos pareceres, utilizamos dados da sobrevida da nossa experiência, os quais se baseiam na melhor estimativa obstétrica da idade gestacional. A maioria dos dados publicados da sobrevida baseia-se no peso ao nascer porque este é determinado com maior precisão que a idade gestacional. Contudo, o peso ao nascer só estará disponível após o nascimento, não leva em conta o impacto da restrição do crescimento intra-uterino, e a maturidade gestacional geralmente é o fator mais importante que determina a sobrevida e o desfecho. Um estudo recente relatou que a taxa de sobrevida de neonatos com idade gestacional < 23 semanas foi 0, e com 23, 24 e 25 semanas as taxas foram, respectivamente, 15%, 55% e 79%. Os dados publicados são úteis durante o aconselhamento, mas a importância dos resultados locais não deve ser subestimada, especialmente no aconselhamento antenatal. A melhor estimativa obstétrica da idade gestacional varia entre as instituições, e as práticas e os recursos locais podem afetar significativamente a morbidade e mortalidade dos recém-nascidos de EBPN. Por essa razão, em cada instituição deve haver um consenso geral sobre a idade gestacional em que o recém-nascido tem alguma esperança de sobrevida. Se apenas dados estratificados pelo peso ao nascer estiverem disponíveis, podem-se calcular aproximadamente as estimativas da idade gestacional para fetos adequados à idade gestacional (AIG) da seguinte maneira: 600 g = 24 semanas; 750 g = 25 semanas; 850 g = 26 semanas; 1.000 g = 27 semanas.

   Nas discussões com os pais, preconizamos a tentativa de ressuscitamento de todos os recém-nascidos que sejam potencialmente viáveis, mas reconhecemos que em casos individuais os pais podem decidir de outro modo sensatamente. Em termos realistas, o limite inferior da idade gestacional situa-se entre 23 semanas e 2 dias e 23 semanas e 5 dias, pois em idades gestacionais menores os esforços de suporte à vida geralmente são fúteis. O acréscimo de outros problemas médicos além da prematuridade pode resultar em sobrevida baixíssima mesmo em idades gestacionais maiores, e os pais são informados de que os riscos de morbidade são altos nas idades gestacionais menores. Os pais são aconselhados de que o ressuscitamento na sala de parto tem chance elevada (porém não absoluta) de sucesso, a menos que o neonato pareça mais imaturo do que a idade gestacional estimada sugeriria ou pese < 500 g. Enfatizamos que os momentos após o parto são impróprios para tomar decisões sensatas sobre a viabilidade ou o prognóstico a longo prazo, e que o início do suporte não exige sua continuação se depois chegar-se à conclusão de que a assistência está sendo fútil ou tem alta probabilidade de gerar um bebê com prognóstico reservado a longo prazo. Garantimos aos pais que o ressuscitamento inicial sempre é seguido por reavaliação freqüente na UTIN. O suporte intensivo pode ser removido se o grau de imaturidade resultar em refratariedade ao tratamento, ou caso ocorra uma complicação catastrófica e irreversível. Os pais são informados de que o período de vulnerabilidade mais alta pode durar várias semanas em neonatos com idades gestacionais menores. Se os pais discordarem de nossa conduta recomendada

QUADRO 6.1 Elementos de um Protocolo de Assistência Padronizada do Recém-nascido de Extremamente Baixo Peso ao Nascer (EBPN)

Avaliação pré-natal
- Orientação dos pais
- Determinação dos desejos dos pais quando a viabilidade for duvidosa
- Definição dos limites da escolha dos pais; necessidade de trabalho em equipe entre profissionais–pais

Assistência na sala de parto
- Definição dos limites dos esforços de ressuscitamento
- Suporte respiratório
- Estratégia de ventilação com volume corrente baixo
- Prevenção da perda de calor e água
- Terapia com surfactante precoce

Estratégia de ventilação
- Volume corrente baixo, tempo inspiratório curto
- Prevenção de hiperoxia e hipocapnia
- Terapia com surfactante precoce, quando indicada
- Definição das indicações de ventilação de alta freqüência

Líquidos
- Uso precoce de incubadoras umidificadas para limitar perdas de líquido e calor
- Uso criterioso de etapas rápidas de reposição de volume para hipotensão
- Monitoração cuidadosa do estado hidroeletrolítico
- Uso de cateteres venosos umbilicais de dupla luz para suporte hídrico

Nutrição
- Início da nutrição parenteral logo após o nascimento
- Introdução precoce de alimentação trófica com leite materno
- Aumento da densidade calórica da alimentação a fim de fornecer calorias adequadas à resolução e ao crescimento

Suporte cardiovascular
- Manutenção da pressão arterial dentro da faixa padrão
- Uso de suporte com dopamina, quando indicado
- Corticosteróides para hipotensão refratária

PCA
- Prevenção de taxa hídrica excessiva
- Tratamento clínico precoce quando PCA hemodinamicamente significativa está presente
- Ligadura cirúrgica após fracasso do tratamento clínico

Controle de infecções
- Lavagem escrupulosa das mãos, uso de álcool-gel à beira do leito
- Limitação de coleta de sangue, punções cutâneas
- Protocolo de cuidados ao CVC, tempo de permanência aceitável
- Acesso mínimo aos CVC, não se utilizam soluções preparadas na UTIN

PCA = persistência do canal arterial; CVC = cateter venoso central; UTIN = unidade de terapia intensiva neonatal.

de instituir ressuscitamento e assistência, primeiro tentamos resolver as diferenças diretamente. Quase sempre, chegamos a consenso sobre o plano de assistência, mas, se o impasse persistir, solicitamos parecer do Comitê de Ética Institucional.

2. **Morbidade.** Tentamos apresentar aos pais informações o mais completas possíveis sobre o prognóstico a curto e longo prazos. Antes do parto, dá-se atenção especial aos problemas que podem aparecer ao nascimento ou logo depois. Explicamos o risco de SDR e a necessidade em potencial de suporte ventilatório. Em nossa UTIN, todos os neonatos com idade gestacional de 24 semanas precisam de algum suporte ventilatório; com 25 a 26 semanas, essa proporção cai para 80 a 90%; com 27 a 28 semanas, 50

a 60% dos neonatos necessitam de assistência ventilatória. Também informamos os pais sobre a probabilidade de infecção ao nascimento, bem como nosso plano de pesquisá-la e instituir antibioticoterapia profilática enquanto os resultados finais das culturas não chegam.

3. **Morbidade em potencial.** Evitamos fornecer aos pais longas listas de seqüelas em potencial porque eles podem estar sobrecarregados demais para processar uma quantidade excessiva de informação durante o período em torno do nascimento prematuro. Contudo, apresentamos os problemas que costumam ocorrer em muitos neonatos de EBPN ou que serão investigados especificamente durante a hospitalização. Estes incluem apnéia da prematuridade, hemorragia intraventricular (HIVe), sepse hospitalar (ou avaliações para possível sepse) e dificuldades alimentares, bem como deficiências sensoriais a longo prazo. Discutimos especialmente a retinopatia da prematuridade e os déficits visuais subseqüentes, e a necessidade de triagem da audição e o potencial de perda auditiva.
4. **Desejos dos pais.** Na maioria dos casos, os pais são as melhores pessoas para tomar decisões para a sua criança. Acreditamos que deve haver, em cada instituição, uma conduta uniforme acerca das demandas dos pais sobre a tentativa ou omissão de ressuscitamento em idades gestacionais muito baixas. A melhor conduta é formular as decisões em colaboração com os pais, depois de oferecer-lhes informações claras, realistas e factuais sobre as possibilidades de sucesso do tratamento e o prognóstico a longo prazo.

   Durante o parecer, o neonatologista deve tentar conhecer os desejos dos pais sobre os esforços de ressuscitamento e de suporte subseqüente, sobretudo quando as chances de sobrevida do neonato são escassas. Durante o aconselhamento de pais em torno de um nascimento esperado com < 24 semanas, lhes dizemos especificamente que eles podem preferir omitir o ressuscitamento do bebê, se o prognóstico parecer sombrio demais para o filho deles, e os incentivamos a expressar sua compreensão da conduta planejada e suas expectativas para a criança que está prestes a nascer. Afirmamos que a intensidade dos seus desejos ajuda a orientar a equipe médica sobre a conveniência e a duração dos esforços de ressuscitamento. Através dessa abordagem, esclarecemos aos pais o papel deles na tomada de decisões e as limitações desse papel. Na prática, os desejos dos pais sobre o ressuscitamento predominam quando a idade gestacional é < 24 semanas e 2 dias, e preconizamos fortemente o ressuscitamento em idades gestacionais > 24 semanas e 4 dias na ausência de outros fatores.

III. **ASSISTÊNCIA NA SALA DE PARTO.** A equipe pediátrica deve incluir um pediatra ou neonatologista experiente, particularmente quando o feto tem idade gestacional < 26 semanas. A conduta ao ressuscitamento é semelhante à de recém-nascidos mais maduros (veja o Cap. 4). Dá-se atenção especial aos seguintes aspectos:

A. **Aquecimento e secagem.** O neonato de EBPN está sob risco especial de hipotermia. A prática convencional tem sido colocar o neonato sob um aquecedor previamente ligado, secá-lo rapidamente e remover os campos úmidos. Deve-se ter o cuidado de evitar esfregar o bebê para limitar lesão da pele imatura. Como alternativa, pode-se colocar o neonato (não seco) diretamente em um saco de polietileno para manter o calor até que se possa transferi-lo para uma incubadora pré-aquecida e, então, secá-lo em pancadinhas leves. Convém acrescentar luzes aquecedoras ao lado do aquecedor radiante.

B. **Suporte respiratório.** A maioria dos recém-nascidos de EBPN necessita de algum grau de suporte respiratório em virtude da imaturidade pulmonar e da força limitada dos músculos respiratórios. Oxigênio misturado deve estar disponível para ajudar a evitar hiperoxia prolongada após o ressuscitamento inicial; nosso ressuscitamento inicial geralmente começa com oxigênio a 60%, que é ajustado de acordo com a resposta. Fixamos um sonda de oximetria ao neonato no primeiro minuto de vida a fim de avaliar as saturações de oxigênio durante o ressuscitamento inicial. Se o bebê chorar vigorosamente, administramos oxigênio misturado a uma pequena distância, se necessário, e observamos se aparecem sinais de sofrimento. Muitos desses neonatos precisam de ventilação com ambu-máscara devido a apnéia ou ao impulso respiratório ineficaz. A resolução da bradicardia é o melhor indicador de resposta adequada ao ressuscitamento. Se os pulmões do neonato estiverem deficientes em surfactante, pressões de insuflação moderadamente altas podem ser essenciais durante as primeiras incursões, porém a pressão máxima deve ser reduzida rapidamente a fim de minorar a lesão pulmonar. Como esses recém-nascidos geralmente precisam de suporte respiratório continuado e se beneficiam da aplicação precoce de pressão expiratória final, em geral instituímos intubação endotraqueal e ventilação logo após o nascimento. Após a insuflação inicial dos pulmões, preferimos usar o Ressuscitador Neonatal Neopuff (Fisher e Paykel) à ventilação com ambu porque garante incursões uniformes, pressão expiratória final positiva adequada e pressões de insuflação reguladas. O objetivo é empregar os menores volumes correntes possíveis sem deixar de ventilar o recém-nascido adequadamente. A instituição da terapia com surfactante exógeno antes da primeira incursão respiratória ainda não se mostrou mais benéfica do que a administração após estabilização inicial do neonato. O surfactante exógeno pode ser administrado com segurança na sala de parto depois que a posição correta do tubo endotraqueal for confirmada clinicamente.

   O pediatra deve avaliar a resposta ao ressuscitamento e a necessidade de intervenções adicionais. Se o neonato não responder, a equipe deve certificar-se de que todas as medidas de suporte estão sendo executadas eficazmente. O suporte para apnéia ou esforço respiratório fraco deve incluir incursões intermitentes ou pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) nasal regulada. A CPAP com máscara facial não é suficiente para um neonato apnéico, e a ausência de resposta a essa intervenção limitada não significa que ele seja imaturo demais para ser ressuscitado. Se não houver resposta positiva ao ressuscitamento após um período de tempo razoável, consideramos a suspensão do suporte.

C. Assistência após o ressuscitamento. Imediatamente após o ressuscitamento, o neonato envolto em plástico deve ser colocado dentro de incubadora de transporte pré-aquecida para transferência à UTIN. Sempre mostramos o bebê aos pais na sala de parto (quando ele está na incubadora de transporte) para fortalecer o início da interação pais–bebê. Na UTIN, ele é removido para uma unidade de combinação incubadora/aquecedor radiante (Giraffe Bed, Ohmeda Medical), onde uma avaliação completa é realizada e o tratamento, instituído. A temperatura do neonato deve ser medida de novo neste momento e monitorada estreitamente. Tão logo possível, a unidade é fechada para funcionar como incubadora durante a assistência contínua. A umidade é mantida em 70% durante a primeira semana de vida, e depois a 50 a 60% até 32 semanas de idade gestacional corrigida. Além de reduzir as perdas hídricas insensíveis e portanto simplificar a hidratação, o uso de incubadora ajuda a reduzir a estimulação desnecessária e o ruído que chega ao bebê.

IV. ASSISTÊNCIA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA. Atenção minuciosa aos detalhes e monitoração freqüente são os componentes básicos da assistência do recém-nascido de EBPN, porque alterações críticas podem ocorrer rapidamente. Grandes perdas hídricas, equilíbrio entre os líquidos administrados e os níveis de glicemia, estado pulmonar delicado e a imaturidade e maior sensibilidade de vários sistemas orgânicos exigem monitoração estreita. Contudo, a própria monitoração pode encerrar riscos mais altos em virtude do pequeno volume sanguíneo, de vasos de calibre diminuto e da integridade cutânea limitada. As questões na assistência rotineira que exigem atenção especial em recém-nascidos de EBPN incluem:

A. Sobrevida. As primeiras 24 a 48 horas são as mais críticas para a sobrevida. Os neonatos que exigem suportes respiratório, cardiovascular e/ou hídrico significativos são avaliados continuamente, e suas chances de sobrevida são estimadas. Se a equipe de assistência e os pais determinarem que a morte é iminente, que a continuação do tratamento é fútil ou que o tratamento provavelmente resultará na sobrevida de uma criança devastada neurologicamente, recomendamos a suspensão do suporte ventilatório e reorientação da assistência para apenas medidas de conforto.

B. Suporte respiratório. A maioria dos neonatos de EBPN precisa de suporte respiratório inicial.

1. **Ventilação convencional.** Em geral, utilizamos a ventilação mandatória intermitente sincronizada (VMIS) limitada por pressão convencional como principal modo de ventilação mecânica (veja o Cap. 24B). Deve-se utilizar o menor volume corrente possível para obter ventilação e oxigenação adequadas e tempo inspiratório curto. Envidam-se esforços especiais para evitar hiperoxia, tendo como meta saturações de oxigênio em níveis menores do que os utilizados no passado. Relatos recentes sugeriram que a definição de limite do alarme do oxímetro em 85 a 93% e o treinamento da equipe para reduzir o número de flutuações hipoxia–hiperoxia podem reduzir a intensidade da retinopatia da prematuridade. Supõe-se que a limitação da hiperoxia também reduza a incidência ou gravidade da doença pulmonar crônica. Também é importante evitar hipocapnia, porém o benefício em potencial da hipercapnia permissiva como estratégia ventilatória continua a ser motivo de debate.
2. **Terapia com surfactante** (veja o Cap. 24A). Administramos surfactante aos neonatos com SDR que são ventilados com pressão nas vias respiratórias média de pelo menos 7 cm H_2O e concentração de oxigênio inspirado (F_{IO_2}) $\geqslant$ 0,3 nas primeiras 2 horas de vida. Ministramos a primeira dose tão logo possível após o nascimento, de preferência na primeira hora.
3. **Ventilação oscilatória de alta freqüência (VOAF)** é usada nos recém-nascidos que não melhoram após a administração de surfactante e necessitam de ventilação convencional em altas pressões inspiratórias máximas. Para os neonatos com extravasamento de ar, especialmente enfisema intersticial pulmonar (veja o Cap. 24E), a ventilação a jato de alta freqüência pode ser o modo de ventilação preferido.
4. **Suplementação de vitamina A.** Todos os neonatos com peso ao nascer $\leqslant$ 1.000 g devem receber 5.000 UI de vitamina A por via intramuscular 3 vezes por semana durante as primeiras 4 semanas. Mostrou-se que esse tratamento reduz ligeiramente a incidência de doença pulmonar crônica.
5. **Citrato de cafeína** administrado nos primeiros 10 dias de vida em doses habituais (veja o Apêndice A) pode reduzir o risco de displasia broncopulmonar (DBP).

C. Líquidos e eletrólitos (veja os Caps. 9 e 31). As necessidades hídricas aumentam sobremodo à medida que a idade gestacional cai para < 28 semanas, devido ao aumento da relação área de superfície/peso corporal e à imaturidade da pele. A imaturidade renal pode resultar em grandes perdas hidroeletrolíticas que devem ser repostas. O uso precoce de incubadoras umidificadas reduz significativamente as perdas hídricas insensíveis e, por conseguinte, o volume administrado total necessário para manter o balanço hídrico.

1. **Via de administração.** Sempre que possível, um cateter arterial umbilical e um cateter venoso umbilical de luz dupla são instalados logo após o nascimento. Os cateteres arteriais são mantidos por 7 a 10 dias e, depois, substituídos por cateteres arteriais periféricos, se necessário. Os cateteres venosos umbilicais (CVU) podem ser usados por 7 a 14 dias, e muitas vezes são substituídos por cateteres venosos centrais inseridos por via percutânea (PICC) quando o CVU é removido.
2. **Taxa de administração.** O Quadro 6.2 mostra as taxas iniciais de administração hídrica para diferentes idades gestacionais e pesos ao nascer. Monitoramos o peso, a pressão arterial, o débito urinário e os níveis de eletrólitos freqüentemente. A taxa hídrica é ajustada para evitar desidratação ou hipernatremia. Em geral, medimos os eletrólitos antes de 12 horas de idade (6 horas para neonatos < 800 g), e repetimos o exame no máximo quatro vezes ao dia até que os níveis estejam estáveis. No segundo ou

QUADRO 6.2 **Taxas de Administração Hídrica nos Primeiros 2 Dias de Vida para Recém-nascidos sob Aquecedores Radiantes***

Peso ao nascer (g)	Idade gestacional (sem)	Taxa hídrica (mL/kg/d)	Freqüência de medição dos eletrólitos
500–600	23	140–200	6/6 h
601–800	24	120–130	8/8 h
801–1.000	25–26	90–100	12/12 h

*As taxas devem ser 20–30% menores quando se utiliza incubadora umidificada. O débito urinário e os eletrólitos séricos são monitorados estreitamente para determinar as melhores taxas.

terceiro dia, muitos neonatos apresentam diurese e natriurese acentuadas e precisam de avaliação freqüente e contínua e ajuste dos líquidos e eletrólitos. A perda hídrica insensível diminui à medida que a pele se torna mais espessa e seca durante os primeiros dias de vida.

3. **Composição das soluções.** As soluções intravenosas (IV) iniciais devem consistir em solução glicosada em concentração suficiente para manter a glicemia > 45 a 50 mg/dL. Muitos neonatos imaturos não toleram concentrações de glicose > 10% em taxas hídricas altas, por isso geralmente utilizamos soluções glicosadas a 7,5% ou 5%. Em geral, uma taxa de infusão de glicose de 4 a 10 mg/kg/minuto é suficiente. Se sobrevier hiperglicemia, reduzimos as concentrações de glicose, mas evitamos soluções hipoosmolares (glicose < 5%). Se a hiperglicemia persistir em níveis acima de 180 mg/dL com glicosúria, começamos infusão de insulina de 0,05 a 0,1 unidade/kg/hora e a ajustamos conforme a necessidade (veja o Cap. 29A).

   Os recém-nascidos de EBPN começam a perder proteína e a desenvolver balanço nitrogenado negativo logo após o nascimento. Para evitar isso, instituímos nutrição parenteral imediatamente à internação na UTIN, utilizando solução pré-misturada de aminoácidos, oligoelementos e glicose a 5%. As soluções multivitamínicas não são incluídas na nutrição parenteral inicial em virtude das questões relacionadas com o prazo de validade, mas são acrescentadas dentro de 24 horas após o nascimento. Não se acrescentam eletrólitos à solução inicial, exceto a pequena quantidade de fosfato de potássio necessária para tamponar os aminoácidos. A solução é concebida de modo que a administração de 60 mL/kg/dia (taxa de infusão máxima utilizada) forneça 1,5 g de proteína/kg/dia. As necessidades hídricas adicionais são satisfeitas com as soluções anteriormente descritas. A nutrição parenteral individualizada, incluindo a infusão de lipídio, é iniciada tão logo possível, em geral no primeiro dia.

4. **Cuidados com a pele.** A imaturidade da pele e sua suscetibilidade a lesão exigem atenção estreita à manutenção da integridade cutânea (veja o Cap. 34). Os emolientes tópicos ou outros produtos à base de vaselina só são usados em situações extremas, mas as coberturas semipermeáveis (Tegaderm e Vigilon) são aplicadas sobre áreas de ruptura da pele.

D. Suporte cardiovascular

1. **Pressão arterial.** Há desacordo sobre os valores aceitáveis da pressão arterial em neonatos extremamente prematuros, e alguns sugerem que a perfusão cerebral pode ser prejudicada em níveis abaixo de uma pressão arterial média de 30 mm Hg. Na ausência de dados que demonstrem impacto no prognóstico neurológico a longo prazo, aceitamos pressões arteriais médias de 26 a 28 mm Hg para neonatos com idade gestacional de 24 a 26 semanas, se o recém-nascido parecer bem perfundido e tiver freqüência cardíaca estável. Hipotensão precoce decorre mais comumente de vasorreatividade alterada do que hipovolemia, portanto o tratamento com etapas rápidas de volume é limitado a 10 a 20 mL/kg, depois do qual se institui suporte pressórico, inicialmente com dopamina. A hidrocortisona em doses de estresse (1 mg/kg 12/12 h por duas doses) pode ser útil em neonatos com hipotensão refratária a essa conduta (veja o Cap. 17).

2. **Persistência do canal arterial (PCA).** A incidência de PCA sintomática chega a 70% em neonatos com peso ao nascer < 1.000 g. O momento natural de apresentação clínica foi acelerado pela terapia com surfactante exógeno, de modo que a PCA sintomática comumente ocorre entre 24 e 48 horas após o nascimento, manifestada por necessidade crescente de suporte ventilatório ou aumento da necessidade de oxigênio. O sopro pode estar ausente ou difícil de auscultar, e os sinais físicos de pulsos aumentados ou precórdio ativo podem ser difíceis de discernir. A PCA está associada à maioria das complicações sérias da prematuridade, mas não se demonstrou que ela seja responsável por essa comorbidade. Desse modo, é prudente adiar a terapia com indometacina ou ibuprofeno (veja o Cap. 25) até que a PCA seja avaliada por ecocardiograma, incluindo seu efeito na função ventricular esquerda e no fluxo distal na aorta descendente. O tratamento também pode ser iniciado quando há sinais clínicos francos de com-

prometimento cardiorrespiratório e o ecocardiograma não está disponível. Mostrou-se que o tratamento profilático com indometacina reduz a incidência e gravidade da PCA, e a necessidade de ligadura subseqüente. Contudo, não se demonstrou que ele modifique o desfecho neurológico ou respiratório a longo prazo e não se tornou rotineiro. A PCA confirmada persistente ou recorrente é tratada com um segundo ciclo de indometacina ou ibuprofeno. A recorrência da PCA com *shunt* esquerdo-direita significativo após um segundo ciclo de tratamento geralmente é indicação para ligadura cirúrgica.

E. Transfusões sanguíneas. Com freqüência são necessárias em recém-nascidos pequenos em virtude das grandes perdas obrigatórias por flebotomias. Os neonatos com peso ao nascer < 1.000 g que estão moderada ou gravemente enfermos podem receber até oito ou nove transfusões nas primeiras semanas de vida. A exposição a doadores pode ser limitada ao reduzirem-se os exames laboratoriais ao nível mínimo necessário, empregando-se critérios uniformes estreitos para transfusão e identificando-se uma determinada unidade de sangue para cada paciente que provavelmente receberá múltiplas transfusões (veja o Cap. 26). Cada unidade de sangue pode ser dividida para fornecer oito transfusões a um único paciente durante um período de 21 dias, com exposição a apenas um doador. A terapia com eritropoetina juntamente com reposição adequada de ferro resultará em eritropoese acelerada, mas não se mostrou capaz de reduzir a necessidade de transfusões. Não é usada rotineiramente nesses pacientes.

F. Infecção e controle de infecções (veja o Cap. 23B). Em geral, a prematuridade está associada a incidência aumentada de sepse de início precoce, com incidência de 1,5% entre neonatos com peso ao nascer < 1.500 g. O estreptococo do grupo B (GBS) continua a ser um patógeno importante, mas os microrganismos gram-negativos atualmente respondem pela maioria das sepses de início precoce em recém-nascidos com peso < 1.500 g. Quase sempre realizamos triagem de infecções imediatamente após o nascimento, e administramos antibióticos profiláticos (ampicilina e gentamicina) à espera dos resultados das culturas. Os neonatos de EBPN também são particularmente suscetíveis a infecções hospitalares (que ocorrem > 72 horas após o nascimento). Cerca de um terço dos neonatos com peso ao nascer < 1.000 g terá pelo menos um episódio de sepse de início tardio, embora tenham-se observado amplas variações na sua incidência entre hospitais. Quase metade das infecções de início tardio decorrem de estafilococos coagulase-negativos, 18% de microrganismos gram-negativos e 12% de fungos. A mortalidade é mais alta entre os neonatos que contraem essas infecções de início tardio, particularmente naqueles com infecções por gram-negativos. Os fatores de risco para infecção de início tardio incluem duração mais longa da ventilação mecânica, cateteres venosos umbilicais e centrais e suporte nutricional parenteral.

A comparação das práticas entre instituições com taxas diferentes de infecção hospitalar levou a uma série de recomendações que nós aproveitamos para tentar reduzir a incidência em nossas UTIN. Dentre estas, a mais importante é atenção meticulosa à lavagem das mãos. Usamos álcool-gel, que está disponível à beira do leito para higiene das mãos, e temos uma norma rigorosa de sua aplicação antes de tocar em cada paciente. A aspiração em linha é utilizada nos circuitos respiratórios para minorar a invasão do circuito, e envidam-se todos os esforços para reduzir a duração da ventilação mecânica. Empregamos apenas as soluções de hiperalimentação que foram preparadas sob fluxo laminar, e jamais as alteramos após preparação. A introdução precoce da alimentação, de preferência com leite humano, diminui a necessidade de cateteres centrais e oferece os benefícios dos fatores imunes inerentes ao leite. Os exames laboratoriais são mantidos no mínimo, e sempre que possível agrupados, a fim de reduzir o número de punções cutâneas e a manipulação do paciente. Essas práticas fazem parte de um protocolo padronizado de cuidados à pele de todos os recém-nascidos com peso < 1.000 g. Por fim, o estabelecimento de uma cultura uniforme na UTIN que abranja orgulho na assistência e cooperação promove um ambiente de questionamento sem acusações entre os profissionais.

G. Suporte nutricional

1. **Manejo inicial.** Em todos os neonatos com peso ao nascer < 1.200 g, a nutrição parenteral é iniciada logo após o nascimento por meio de solução padrão administrada à taxa de 60 mL/kg/dia (veja IV.C), resultando em uma taxa de proteína de 1,5 g/kg/dia. Nos dias seguintes, preparam-se soluções parenterais individualizadas a fim de elevar a taxa de proteína em 1 g/kg/dia até no máximo 3,5 g/kg/dia. Os lipídios parenterais são introduzidos no segundo dia e aumentados a cada dia até no máximo 3 g/kg/dia. A alimentação enteral é instituída tão logo o paciente esteja clinicamente estável e não esteja recebendo indometacina ou agentes pressóricos.
2. A introdução segura da alimentação enteral começa com a oferta de pequenas quantidades tróficas de leite humano (10 a 20 mL/kg/dia), com o objetivo de preparar o intestino através da indução de fatores locais essenciais à função normal. Essa quantidade pode ser fornecida mesmo na presença de cateter arterial umbilical, e continuada por 3 a 4 dias sem alteração do volume. Então, a alimentação com leite materno ou fórmula, 20 cal/30 mL, é lentamente aumentada (10–20 mL/kg/dia) enquanto são monitorados os sinais de intolerância alimentar, como distensão abdominal, vômitos (os quais são raros) e aumento do resíduo gástrico. É importante, porém freqüentemente difícil, distinguir entre a motilidade gastrintestinal tipicamente débil de recém-nascidos de EBPN e os sinais de um distúrbio gastrintestinal sério como a enterocolite necrosante (veja o Cap. 32). Pelo menos dois terços de nossos neonatos de EBPN têm episódios de intolerância alimentar que levam à interrupção das refeições. Uma vez estabelecida a alimentação bem-sucedida em 90 a 100 mL/kg/dia, eleva-se a densidade calórica para 24 cal/30 mL

e, então, aumenta-se o volume (veja o Cap. 10). Isso elimina a queda da taxa calórica quando a nutrição parenteral é desmamada enquanto as refeições são aumentadas. Depois que a tolerância à alimentação plena com 24 cal/30 mL se estabelece, a densidade calórica pode ser ampliada em 2 cal/30 mL/dia até no máximo 30 a 32 cal/30 mL. Acrescenta-se proteína em pó para obter uma taxa de proteína total de 4 g/kg/dia, a qual promove o crescimento somático e cefálico durante as primeiras semanas de vida. Muitos neonatos extremamente pequenos beneficiam-se de restrição da taxa hídrica total a 130 a 140 mL/kg/dia. Isso minora os problemas do excesso de líquido, sem deixar de fornecer ingestão adequada de calorias.

Leituras Sugeridas

El-Metwally D, Vohr B, Tucker RB. Survival and neonatal morbidity at the limits of viability in the mid 1990s: 22 to 25 weeks. *J Pediatr* 2000; 137(5):616–622.

Horbar JD, Rogowski J, Plsek P, et al. Collaborative quality improvement for neonatal intensive care. *Pediatrics* 2001; 107:14–22.

Laughton MM, Simmons MA, Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: Is it pathologic? Should it be treated? *Curr Opin Pediatr* 2004; 16:146–151.

Schmidt B, Davis P, Moddeman D, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low birth weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344:1966–1972.

Seri I. Management of management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. *J Perinatol* 2006; 26:(Suppl 1):S8–13.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110:285–291.

Vohra S, Roberts RS, Zhang B, et al. Heat loss prevention (HeLP) in the delivery room: A randomized controlled trial of polyethylene occlusive skin wrapping in very preterm infants. *J Pediatr* 2004; 145:750–753.

Wood NS, Marlow N, Costeloe K, et al. The EPICure Study Group. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2000; 343:378–384.

7 MÚLTIPLOS NASCIMENTOS

Josephine M. Enciso

I. CLASSIFICAÇÃO

A. Zigosidade. Os gêmeos monozigóticos (MZ) originam-se e desenvolvem-se a partir de um único óvulo fertilizado (zigoto) em decorrência da divisão da massa celular interna do blastocisto. Os gêmeos monozigóticos são do mesmo sexo e geneticamente idênticos. Os gêmeos dizigóticos (DZ) ou fraternos originam-se e desenvolvem-se de dois óvulos fertilizados em separado. As gestações de trigêmeos e as de ordem mais alta (quadrigêmeos, pentagêmeos, sêxtuplos, séptuplos etc.) podem ser multizigóticas, MZ e idênticas ou, raramente, uma combinação de ambas.

B. Placenta e membranas fetais. Grande parte da placenta e das membranas fetais origina-se do zigoto. A placenta engloba duas partes: (i) uma parte fetal maior derivada do cório viloso e (ii) uma parte materna menor derivada da decídua basal. Os sacos coriônico e amniótico circundam o feto. O cório começa a se formar no terceiro dia após a fertilização, e o âmnio, entre o sexto e oitavo dias. As duas membranas depois se fundem, formando a membrana amniocoriônica.

1. Os gêmeos MZ possuem comumente uma placenta com um cório e dois âmnios (**monocoriônica diamniótica**) ou, raramente, uma placenta com um cório e um âmnio (**monocoriônica monoamniótica**).
2. Se a divisão precoce ocorrer antes da formação do cório e do âmnio (0–3 dias), os gêmeos MZ podem acabar com duas placentas e dois córios e dois âmnios (**dicoriônica diamniótica**).
3. Os gêmeos DZ sempre possuem duas placentas com dois córios e dois âmnios (dicoriônica diamniótica); contudo, as duas placentas e os dois córios podem se fundir (veja a Fig. 7.1).

II. EPIDEMIOLOGIA

A. Incidência. A taxa de nascimentos gemelares aumentou em cerca de 67% de 1980 a 2003 (18,9–31,5 nascimentos gemelares por 1.000 nascidos vivos totais).

1. A taxa de gêmeos MZ permaneceu relativamente constante (3,5 por 1.000).
2. A taxa de gêmeos DZ é de aproximadamente 1 em 100 nascimentos. A taxa é influenciada por diversos fatores, como etnia (1 em 500 asiáticos, 1 em 125 brancos e até 1 em 20 afrodescendentes) e idade materna. A freqüência de gêmeos DZ possui uma tendência genética que é afetada pelo genótipo da mãe mas não pelo do pai. Nos Estados Unidos, dois terços dos gêmeos são DZ.
3. A taxa de nascimentos de trigêmeos e múltiplos de ordem mais alta era, em 1980, de 0,37 por 1.000 nascidos vivos. Aumentou abruptamente após 1993 e atingiu o auge de 1,9 por 1.000 nascidos vivos em 1998. Desde então, a taxa estabilizou-se em cerca de 1,8 por 1.000 nascidos vivos.

B. Fatores causais. Dois fatores principais explicam o aumento dos nascimentos múltiplos nas últimas duas décadas: um fator é o uso crescente das drogas indutoras da ovulação e da inseminação intra-uterina e tecnologias de reprodução artificial (TRA) como a fertilização *in vitro* (FIV), embora o número de procedimentos de TRA envolvendo a transferência de três ou mais embriões tenha declinado entre 1997 e 2000. Um segundo fator é a tendência à **idade materna maior** na procriação (pico aos 35–39 anos), a qual está associada a aumento de nascimentos múltiplos.

III. ETIOLOGIA

A. As **gestações MZ** resultam da divisão de um único óvulo entre 0 e 14 dias após a fertilização, portanto um espectro de placentas pode advir de acordo com o dia em que a divisão do embrião se dá.

1. Uma placenta **dicoriônica diamniótica** pode ocorrer quando a divisão se dá entre 0 e 3 dias antes da formação do cório (que em geral acontece em torno do terceiro dia) e da implantação. Uma placenta **monocoriônica diamniótica** ocorre se a divisão se der entre os dias 4 a 7, época em que a cavidade do blastocisto já se desenvolveu e o cório já se formou. A formação do âmnio ocorre entre o sexto e oitavo dias, e a divisão do óvulo após esse período (4–7 dias) pode gerar uma placenta **monocoriônica monoamniótica**. Do 14.º dia em diante, a linha primitiva começa a se formar e a divisão tardia do embrião nessa época resulta em **gêmeos unidos**.
2. As **gestações DZ ou multizigóticas** surgem quando mais de um folículo dominante amadurece durante o mesmo ciclo menstrual e ocorrem múltiplas ovulações. Níveis elevados de hormônio folículo-estimulante (FSH) na mãe estiveram associados a gêmeos DZ espontâneos. Os níveis de FSH aumentam com a idade materna avançada (pico de ~37 anos). Também mostrou-se que a tendência familiar à gemelaridade está associada a níveis de FSH elevados.

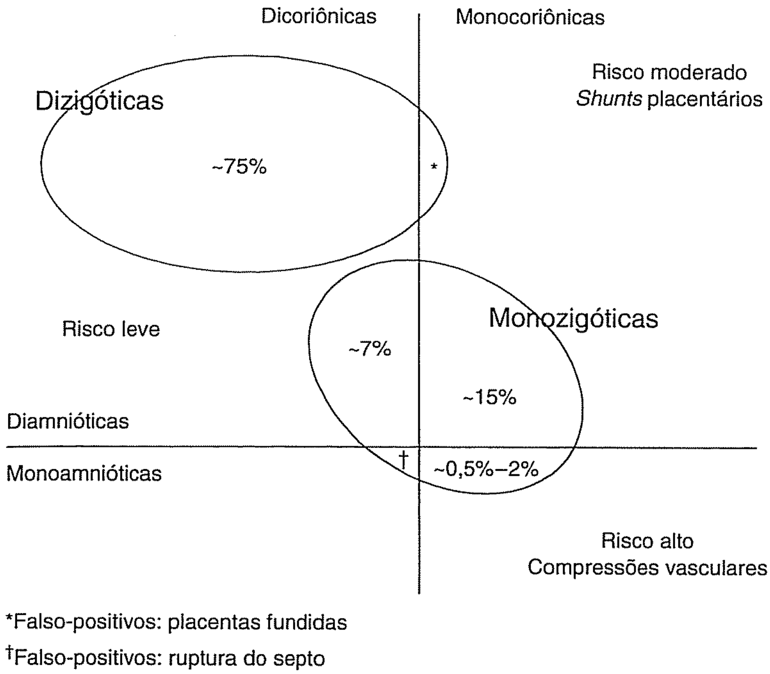


Fig. 7.1 Distribuição da zigosidade segundo o tipo de placentação. (Com permissão de Bernischke K. Multiple pregnancy. In: Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and neonatal physiology*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1998:115–123.)

IV. DIAGNÓSTICO. Sacos gestacionais múltiplos são detectáveis à ultra-sonografia desde 5 semanas, e a atividade cardíaca de mais de um feto é detectável com 6 semanas.

A. Placentação. A ultra-sonografia no primeiro trimestre determina melhor a corionicidade de uma gestação múltipla; é mais difícil definir a corionicidade no segundo trimestre. Entre 10 e 14 semanas, uma placenta dicoriônica fundida muitas vezes é distinguível de uma placenta monocoriônica verdadeira pela presença de uma membrana divisora interna ou crista na superfície placentária (sinal lambda). O septo divisor de uma placenta dicoriônica parece mais espesso e inclui dois âmnios e duas camadas coriônicas. Em contraste, o septo divisor de uma placenta monocoriônica consiste em dois âmnios finos. Uma placenta, fetos do mesmo sexo e ausência de septo divisor sugerem gêmeos monoamnióticos, mas a ausência de septo divisor também pode advir de ruptura septal. Ambos os distúrbios possuem prognóstico reservado.

B. Zigosidade. Pode-se usar a **tipagem do ácido desoxirribonucléico (DNA)** para determinar a zigosidade em gêmeos do mesmo sexo. No período pré-natal, obtém-se DNA por biopsia de vilo corial (BVC) ou amniocentese. Após o nascimento, a tipagem do DNA é idealmente realizada em tecido do cordão umbilical, esfregaço bucal ou amostra de biopsia cutânea em vez de em sangue. Há evidências de que os gêmeos DZ, mesmo na ausência de conexões vasculares, também possuem células-tronco hematopoéticas (CTH) oriundas do irmão. As CTH são mais provavelmente transferidas de um feto para outro através da circulação materna.

C. O **exame patológico da(s) placenta(s)** ao nascimento é importante para estabelecer e verificar a corionicidade.

V. TRIAGEM E DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAIS

A. A **zigosidade** determina o grau de risco de anormalidades cromossômicas em cada feto de uma gestação múltipla. O risco de aneuploidia em cada feto de uma gravidez MZ é igual à de uma gestação única e, exceto em casos raros de discordância genética, ambos os fetos são acometidos. Na gestação DZ, cada gêmeo tem um risco independente de aneuploidia, e portanto a gravidez encerra o dobro do risco de ter uma anormalidade cromossômica em comparação com a gestação única.

B. A **triagem sérica materna no segundo trimestre** para mulheres com gestação múltipla é limitada porque cada feto contribui com níveis variáveis para esses marcadores séricos. Quando os níveis são anormais, há dificuldade em determinar qual feto está acometido.

C. A **ultra-sonografia no primeiro trimestre** para avaliar a **translucência nucal** é um exame mais sensível e específico para triagem de anormalidades cromossômicas. A **ultra-sonografia no segundo trimestre** é importante para avaliar cada feto à procura de **defeitos anatômicos**. A **amniocentese no segundo trimestre** e a **BVC no primeiro trimestre** podem ser realizadas com segurança em gestações múltiplas e são procedimentos diagnósticos precisos para determinar aneuploidia.

VI. COMPLICAÇÕES MATERNAS

A. Alguns estudos mostraram que o **diabetes gestacional** é mais comum em gestações gemelares.

B. **Aborto espontâneo** ocorre em 8 a 36% das gestações múltiplas, com redução para gestação única ao fim do primeiro trimestre ("**gêmeo evanescente**"). As causas possíveis incluem implantação anormal, defeitos do desenvolvimento cardiovascular inicial e anormalidades cromossômicas. Antes da viabilidade fetal, o manejo do gêmeo sobrevivente de uma gravidez dicoriônica inclui conduta expectante até o termo ou quase termo, além de vigilância estreita para parto pré-termo, bem-estar fetal e crescimento fetal. O manejo da morte de um único feto em gestação gemelar monocoriônica é mais complicado. O gêmeo sobrevivente está sob alto risco de lesão neurológica e multiorgânica isquêmica, que se acredita advir de hipotensão ou eventos tromboembólicos. A obtenção de imagens fetais por ultra-sonografia ou ressonância magnética (RM) ajuda a detectar lesão neurológica. A interrupção da gravidez pode ser oferecida como uma opção quando a morte fetal única ocorre em gestação gemelar monocoriônica pré-viável.

C. **Colo uterino incompetente** ocorre em até 14% das gestações múltiplas.

D. O risco de **descolamento prematuro da placenta** sobe à medida que o número de fetos por gravidez aumenta. Em um grande estudo retrospectivo de coorte, a incidência de descolamento prematuro da placenta foi 6,2, 12,2 e 15,6 por 1.000 gestações de fetos únicos, gêmeos e trigêmeos, respectivamente.

E. **Amniorrexe prematura** complica 7 a 10% das gestações gemelares em comparação com 2 a 4% das gestações únicas. O **parto e nascimento pré-termo** ocorrem em cerca de 57% das gestações gemelares, e em 76 a 90% das gestações múltiplas de ordem mais alta.

F. A **doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) e a pré-eclâmpsia** são 2,5 vezes mais comuns em gestações multifetais do que nas gestações únicas.

G. **Parto cesáreo.** Cerca de 66% das pacientes com gêmeos e 91% daquelas com trigêmeos são submetidas a parto cesáreo. Apresentação pélvica de um dos fetos, prolapso do cordão umbilical e descolamento prematuro da placenta são fatores que explicam a freqüência aumentada de partos cesáreos em gestações gemelares e múltiplas.

VII. COMPLICAÇÕES FETAIS E NEONATAIS

A. **Prematuridade e baixo peso ao nascer.** A duração média da gestação é mais curta em gestações multifetais, e diminui ainda mais à medida que o número de fetos aumenta. A idade gestacional média ao nascimento é 36, 33 e 29,5 semanas, respectivamente, para gêmeos, trigêmeos e quadrigêmeos. Nos países desenvolvidos, a incidência de nascimento pré-termo em gêmeos foi de 53% em 1997, em comparação com 9 a 10% em gestações únicas. Embora a maior parte desse aumento da incidência advenha de prematuridade leve, a gestação multifetal eleva o risco de prematuridade grave e de muito baixo peso ao nascer (MBPN). A probabilidade de peso ao nascer < 1.500 g é, respectivamente, 8 a 33 vezes maior em gêmeos e trigêmeos ou múltiplos de ordem mais alta em comparação com gestações únicas. Em dois inquéritos multicêntricos, as gestações múltiplas ocorreram em 21 a 24% dos nascimentos < 1.500 g e em 30% dos nascimentos < 1.000 g.

B. **Crescimento intra-uterino restrito (CIUR).** O crescimento fetal é independente do número de fetos até aproximadamente 30 semanas de gestação, quando então o crescimento de fetos múltiplos fica gradualmente para trás em comparação com fetos únicos (veja a Fig. 7.2). O CIUR é definido como peso fetal estimado (PFE) abaixo do percentil 3 para a idade gestacional, ou PFE < percentil 10 para a idade gestacional, além de evidências de comprometimento fetal. Os mecanismos prováveis são aglomeração uterina, limitação da perfusão placentária e inserção anômala do cordão umbilical. Os gêmeos monocoriônicos têm maior probabilidade de sofrer CIUR do que os dicoriônicos, e mortalidade perinatal mais alta. Morbidades neonatais são observadas em 50% dos recém-nascidos com CIUR e complicam a assistência desses neonatos; inclui hipoglicemia, policitemia e hemorragia pulmonar.

C. A **discordância do crescimento fetal** é expressa como uma percentagem do peso do gêmeo maior e pode ser leve (< 15%), moderada (15–30%) ou grave (> 30%). Os fatores de risco para crescimento discordante compreendem placentação monocoriônica associada a inserção velamentosa do cordão umbilical, disfunção placentária, pré-eclâmpsia, sangramento anteparto, síndrome de transfusão fetofetal (STFF), infecção fetal e anormalidades estruturais e cromossômicas fetais. O gêmeo menor corre risco mais alto de morte fetal, morte perinatal e nascimento pré-termo. Cinco a 15% dos gêmeos e 30% dos trigêmeos apresentam discordância do crescimento fetal, a qual está associada a aumento de 6 vezes na morbidade e mortalidade perinatais.

D. **Morte fetal intra-uterina (MFIU)** refere-se à morte fetal após 20 semanas de gestação porém antes do nascimento e pode ser confirmada por evidências ultra-sonográficas de ausência de atividade cardíaca fetal. A morte de um gêmeo, que ocorre em 9% das gestações múltiplas, é menos comum no segundo e terceiro trimestres. O risco de MFIU é 4 a 6 vezes maior nas gestações MZ. Como quase todos os gêmeos MZ possuem conexões vasculares placentárias com resultantes circulações compartilhadas, há risco significativo

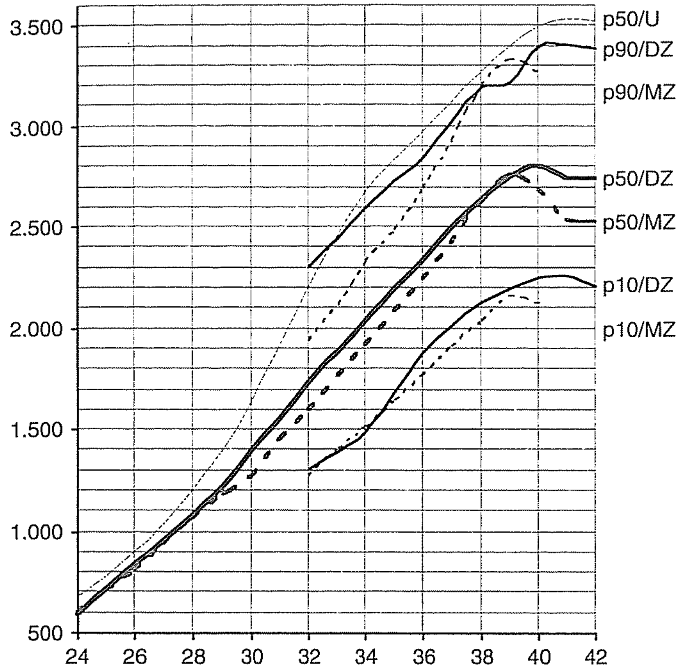


Fig. 7.2 Gráfico do crescimento intra-uterino de gêmeos dizigóticos e monozigóticos. U = fetos únicos; DZ = dizigóticos; MZ = monozigóticos. (De Naeye R, Bernischke K, Hagstrom J, et al. Intrauterine growth of twins as estimated from liveborn birth-weight data. *Pediatrics* 1966;37:409.)

(20–40%) de lesão neurológica (encefalomalacia multicística) para o gêmeo sobrevivente em virtude de hipotensão grave ou eventos tromboembólicos associados à morte do co-gêmeo. Devido à ausência de circulação compartilhada, a morte de um gêmeo DZ geralmente exerce efeito adverso mínimo sobre o gêmeo sobrevivente. Nesse caso, o gêmeo acometido é totalmente reabsorvido se a morte ocorrer no primeiro trimestre, ou comprimido entre o saco amniótico de seu co-gêmeo e a parede uterina (feto papiráceo). Outras complicações para o gêmeo sobrevivente incluem morte anteparto, nascimento pré-termo, descolamento prematuro da placenta e corioamnionite. Quando ocorre a morte de um gêmeo monocoriônico, deve-se considerar o parto imediato do gêmeo sobrevivente após a viabilidade fetal. Contudo, isso não parece modificar o prognóstico, pois acredita-se que a lesão neurológica ocorra no momento da morte do co-gêmeo. Coagulopatia intravascular disseminada é uma complicação em 20 a 25% das mulheres que retêm feto morto por > 3 semanas. Recomenda-se monitoração dos parâmetros da coagulação materna, e deve-se considerar a realização do parto dentro desse período.

E. Malformações congênitas ocorrem em cerca de 6% das gestações gemelares ou em 3% dos gêmeos individuais. O risco em gêmeos MZ é aproximadamente 2,5 vezes mais alto que em gêmeos DZ ou fetos únicos. Os defeitos estruturais específicos de gêmeos MZ incluem (i) malformações precoces que compartilham uma origem comum com o processo gemelar, (ii) síndromes de ruptura vascular e (iii) deformações.

1. Os **defeitos estruturais precoces** compreendem:
   a. Malformações caudais (sirenomelia, teratoma sacrococcígeo).
   b. Malformações urológicas (extrofia cloacal ou vesical).
   c. Espectro VATER (anomalias vertebrais, atresia anal, fístula traqueoesofágica, agenesia renal, defeitos cardíacos).
   d. Defeitos do tubo neural (anencefalia, encefalocele ou holoprosencefalia).
   e. Defeitos da lateralidade (*situs inversus*, polisplenia ou asplenia).
2. As **síndromes de ruptura vascular** podem ocorrer no início ou final da gestação.
   a. A presença de grandes anastomoses entre dois embriões no início do desenvolvimento pode causar perfusão arterial desigual, resultando em **acardia**. Um embrião recebe apenas fluxo sanguíneo de baixa pressão através da artéria umbilical, que perfunde preferencialmente os membros inferiores. Podem sobrevir malformações profundas, desde amorfismo completo a anormalidades graves da

parte superior do corpo como anencefalia, holoprosencefalia, características faciais e membros rudimentares e ausência de órgãos torácicos ou abdominais. O co-gêmeo geralmente é bem formado. A acardia é rara, com incidência de 1 em 35.000. Nas gestações gemelares acardíacas, a incidência de aborto espontâneo e prematuridade é de 20 e 60%, respectivamente. A mortalidade perinatal no gêmeo doador é de 40%.

b. As rupturas vasculares que ocorrem mais tarde na gravidez decorrem de eventos embólicos ou da permuta de tecido entre gêmeos através de anastomoses placentárias. As rupturas vasculares tardias freqüentemente ocorrem após a morte de um feto. As malformações resultantes abrangem aplasia cutânea, interrupção de membros, atresia intestinal, gastrosquise, anorquia ou disgenesia gonadal, microssomia hemifacial, síndrome de Goldenhar (defeitos facioauriculovertebrais) ou seqüência de Poland. As anormalidades cranianas incluem cistos porencefálicos, hidranencefalia, microcefalia e hidrocefalia.

3. Deformações como pé torto, luxação de quadril e sinostose craniana são mais freqüentes nas gestações múltiplas em decorrência da aglomeração excessiva do ambiente intra-uterino.

4. Vigilância. As gestações gemelares devem ser avaliadas à procura de anomalias por ultra-sonografia fetal ou, se indicados, procedimentos mais invasivos. As anomalias congênitas são concordantes em apenas uma minoria dos casos, mesmo em gêmeos MZ. Não se sabe ao certo se as técnicas de reprodução assistida aumentam a incidência de defeitos congênitos.

F. As **anomalias cromossômicas** são mais freqüentes na prole de gestações múltiplas. **Idade materna avançada** contribui para o aumento do risco de anomalias cromossômicas observado nas gestações múltiplas. O risco em gêmeos MZ é equivalente ao de um feto único. O risco em gêmeos DZ é independente para cada feto, portanto o risco de anormalidade cromossômica em pelo menos um dos gêmeos DZ é o dobro daquele no feto único.

G. Gêmeos unidos resultam quando ocorre divisão embrionária incompleta tardiamente, mais de 14 dias após a concepção. Nessa época, a diferenciação do cório e do âmnio já ocorreu, e, portanto, os gêmeos unidos são encontrados apenas nas gestações monocoriônicas monoamnióticas. Os gêmeos unidos são raros e ocorrem em aproximadamente 1 em 50.000 a 100.000 nascimentos. Os locais de fusão mais comuns são o tórax e/ou abdome. A sobrevida é rara quando há fusão cardíaca ou cerebral. Em uma pequena série de casos de gêmeos unidos, 28% morreram *in utero*, 54% morreram imediatamente após o nascimento e apenas 18% sobreviveram. A ultra-sonografia seriada pode definir a anatomia fetal e ajuda a determinar as opções de tratamento. Poliidrâmnio afeta até 50% dos casos de gêmeos unidos e pode exigir amniorredução. Recomenda-se parto cesáreo eletivo próximo ao termo, e nos casos em que um dos gêmeos unidos provavelmente não sobreviverá, deve-se considerar o parto desse co-gêmeo através de um procedimento de tratamento intraparto *ex utero* (EXIT). A separação cirúrgica deve ser realizada como emergência caso um dos gêmeos morra, e a sobrevida do co-gêmeo nesses casos é de 30 a 50%. A sobrevida é de 80 a 90% nos gêmeos submetidos a separação eletiva, a qual costuma ser realizada aos 2 a 4 meses de idade.

H. A **STFF** ocorre apenas nas gestações monocoriônicas e complica 5 a 15% delas.

1. A **fisiopatologia** da STFF não é totalmente compreendida, mas conexões vasculares placentárias anômalas entre os gêmeos são essenciais para que a síndrome ocorra. Oitenta e cinco por cento das placentas monocoriônicas possuem conexões vasculares que incluem anastomoses artério-arteriais (AA) e venovenosas (VV) superficiais, que são potencialmente bidirecionais, e comunicações arteriovenosas (AV) interfetais profundas localizadas nos cotilédones placentários, que são supridos por um feto e drenados pelo outro. Acredita-se que as conexões AA sejam protetoras, enquanto as anastomoses AV acarretam desvio de sangue de um gêmeo para o outro. A STFF ocorre quando a rede de anastomoses superficiais não compensa os *shunts* AV fetofetais. Cinco a 10% das placentas monocoriônicas possuem desequilíbrio circulatório suficiente para produzir a STFF. Um feto (**doador**) bombeia sangue lentamente para a circulação do co-gêmeo (**receptor**). As complicações no doador abrangem anemia, hipovolemia, restrição do crescimento, lesões isquêmicas cerebrais, insuficiência renal, oligoidrâmnio ("gêmeo contido"), hipoplasia pulmonar, deformação de membros e alto risco de morte fetal. As complicações no receptor incluem policitemia, trombose, embolia cerebral, coagulação intravascular disseminada (CIVD), poliidrâmnio, miocardiopatia progressiva devida a sobrecarga de volume e hidropisia fetal. Evidências mais recentes sugerem que a fisiopatologia da STFF envolve alterações no sistema da renina-angiotensina e níveis elevados de peptídio natriurético cerebral humano (hBNP) e endotelina-1. Os mediadores vasoativos produzidos no doador são desviados para o receptor, resultando em hipertensão, a qual contribui para o desenvolvimento de miocardiopatia hipertensiva.

2. O diagnóstico em geral é definido entre 17 e 26 semanas de gestação, mas o processo pode começar desde 13 semanas. Os casos graves da STFF exibem sinais antes de 20 semanas e encerram mortalidade de 60 a 100%. Os **critérios de diagnóstico** da STFF consistem em monocorionicidade, poliidrâmnio em um gêmeo (receptor) e oligoidrâmnio no outro (doador), discrepância no tamanho do cordão umbilical, disfunção cardíaca no gêmeo poliidrâmnico, velocimetria anormal no Doppler da artéria umbilical e/ou ducto venoso e discordância significativa do crescimento (> 20%).

3. As intervenções para **tratamento fetal** compreendem amniorredução seriada, microsseptostomia da membrana intergemelar, fotocoagulação fetoscópica a *laser* e feticídio seletivo. Um estudo clínico randomizado que comparou a amniorredução com septostomia mostrou que apenas um procedimento foi

necessário na septostomia, enquanto a amniorredução exigiu vários procedimentos. Os resultados do Eurofoetus Trial mostraram que a fotocoagulação a *laser* melhorou a sobrevida perinatal e o desfecho neurológico a curto prazo, aos 6 meses de vida, em comparação com a amniorredução seriada. Contudo, a seleção dos pacientes com maior chance de beneficiar-se, a melhor intervenção para um determinado paciente e o momento ideal de intervir permanecem incertos. Ademais, são necessários dados sobre o prognóstico a longo prazo do neurodesenvolvimento nos lactentes com STFF sobreviventes (isto é, a incidência de paralisia cerebral [PC]).

4. O **tratamento neonatal** pode incluir **ressuscitamento** ao nascimento e necessidade de suportes ventilatório e cardiovascular contínuos; estabelecimento rápido de **acesso intravascular** para expansão do volume a fim de tratar a hipotensão, corrigir a hipoglicemia e transfundir "concentrado de hemácias" se houver anemia; **exsanguineotransfusão parcial** no receptor para tratar policitemia significativa; e **exames de neuroimagem** para detectar lesão do sistema nervoso central (SNC).

I. **Inserção velamentosa do cordão umbilical e vasos prévios** são 6 a 9 vezes mais freqüentes em gêmeos do que em fetos únicos, e ainda mais freqüentes em gestações de ordem mais alta. Os fatores prováveis que contribuem para esse risco elevado incluem aglomeração placentária e implantação anormal do blastocisto. Todos os tipos de placentação podem ser afetados. Na inserção velamentosa do cordão, os vasos não são protegidos pela geléia de Wharton e tornam-se mais propensos a compressão, trombose ou ruptura, levando a sofrimento fetal ou hemorragia.

J. **Interrupção do fluxo sanguíneo no cordão umbilical** devida a acidentes do cordão (isto é, emaranhamento ou compressão do cordão) explica a alta taxa relatada de morte intra-uterina de um ou dos dois gêmeos. O período de risco mais alto é de 26 a 32 semanas. Relatou-se que a mortalidade perinatal global dos gêmeos monocoriônicos monoamnióticos situa-se na faixa de 12 a 60%. A literatura mais recente descreve taxas menores de mortalidade perinatal devida a acidentes do cordão umbilical. Essa redução pode ser atribuível ao aumento do diagnóstico pré-natal de gestações monocoriônicas monoamnióticas, vigilância fetal mais estreita e parto cesáreo mais freqüente de fetos múltiplos.

VIII. DESFECHOS

A. **Mortalidade neonatal.** As taxas de mortalidade neonatal são específicas da idade gestacional e semelhantes para fetos únicos, gêmeos e trigêmeos. Prematuridade e baixo peso ao nascer são os fatores predominantes que elevam as taxas de mortalidade e morbidade dos nascimentos múltiplos. A reprodução assistida contribuiu para o aumento da incidência de gestações multifetais, e o nascimento pré-termo correlaciona-se fortemente com o número de fetos. Portanto, as técnicas que limitam o número de óvulos reimplantados ou embriões transferidos ou a redução seletiva de fetos múltiplos de ordem mais alta podem aumentar a probabilidade de um desfecho bem-sucedido.

B. **Morbidade. Prematuridade e restrição do crescimento** estão associadas a risco mais alto de morbidade, como displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade e hemorragia intraventricular. Tais distúrbios são discutitos em detalhes em outras seções (veja os Caps. 24, 27, 32 e 35).

C. A **morbidade a longo prazo** como **PC** e outras deficiências neurológicas acometem mais os gêmeos e outras crianças múltiplas do que crianças únicas. Há um aumento de 5 a 10 vezes no risco de PC nas gestações múltiplas *versus* únicas. Os gêmeos respondem por 5 a 10% de todos os casos de PC nos Estados Unidos. A prevalência de PC em gêmeos é de 7,4%, em comparação com 1% em crianças de gestações únicas. Isso está relacionado com uma série de fatores, incluindo o risco mais alto de prematuridade e baixo peso ao nascer nos nascimentos múltiplos e alto risco de lesão cerebral em gêmeos com placentação monocoriônica e naqueles com STFF.

D. **Impacto econômico.** As estadias hospitalares das mães e dos bebês são tipicamente mais longas nas gestações múltiplas. Um estudo mostrou que, em comparação com gestações únicas, os custos hospitalares estimados foram, respectivamente, 3 a 6 vezes mais altos para gêmeos e trigêmeos; os custos familiares totais foram 4 e 11 vezes mais altos, respectivamente. O aumento dos nascimentos múltiplos devido ao uso de tecnologias de reprodução assistida teve um impacto nos custos médicos globais. Trinta e cinco por cento dos gêmeos e 75% dos trigêmeos resultaram de técnicas de reprodução assistida. Em outro estudo, os custos médicos de indução da gravidez por FIV até o fim do período neonatal para uma gestação gemelar foram 5 vezes mais alto que os de uma gestação única.

E. **Impacto social e familiar.** Cuidar de gêmeos ou múltiplos de ordem mais alta contribui para desavença conjugal, estresse financeiro, ansiedade e depressão dos pais e tem maior influência na vida profissional e social das mães desses bebês, particularmente nas mães pela primeira vez, em comparação com mães de crianças únicas. Em um estudo, os pais de gêmeos nascidos por FIV sofreram menor risco (7,3%) de divórcio/separação do que os pais de gêmeos controles (13,3%), sugerindo que os primeiros foram mais capazes de lidar com o maior estresse de gêmeos. As crianças múltiplas têm probabilidade mais alta de sofrer complicações médicas (isto é, prematuridade, defeitos congênitos, CIUR) que resultam em estadias hospitalares prolongadas, contribuindo para o estresse emocional e financeiro da família. Os serviços sociais, o suporte à lactação e o auxílio por cuidadores adicionais e familiares ajudam os pais a lidar com a carga aumentada de cuidados exigidos por crianças múltiplas. As organizações de pais de crianças múltiplas oferecem conselhos e apoio emocional para ajudar os novos pais a lidarem com seus filhos gêmeos.

Leituras Sugeridas

Cleary-Goldman J, D'AltonME, Berkowitz RL. Prenatal diagnosis and multiple pregnancy. *Semin Perinatol* 2005; 29:312–320.

Cordero I, Franco A, Joy SD. Monochorionic monoamniotic twins: Neonatal outcome. *J Perinatol* 2006; 26:170–175.

Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, et al. Twins and triplets: The effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:700–707.

Moise KJ Jr, Dorman K, Lamvu G, et al. A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:701–707.

Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl JMed* 2004; 351:136–144.

QUESTÕES GENÉTICAS QUE SURGEM NO BERÇÁRIO

8

Diana W. Bianchi

I. PRINCÍPIOS GERAIS

A. Introdução. Embora até 40% das internações pediátricas tenham origem genética, em geral é o recém-nascido com grandes malformações ou erro inato do metabolismo que se apresenta no berçário. Ademais, muitos neonatos com problemas genéticos se apresentam no berçário de terapia especial devido a uma suspeita de malformação levantada durante ultra-sonografia pré-natal.

B. As **malformações grandes** são definidas como anomalias de origem pré-natal que têm importância estética, clínica ou cirúrgica. O nascimento de um bebê com grandes malformações, diagnosticadas no período pré-natal ou não, suscita uma resposta emocional dos pais. A equipe médica deve garantir que o recém-nascido afetado tenha uma avaliação excelente porém minuciosa, de modo que procedimentos diagnósticos apropriados e o tratamento possam prosseguir.

II. INCIDÊNCIA.

As malformações grandes ocorrem em 2 a 3% dos nascidos vivos e ultrapassaram a prematuridade como a principal causa de morte neonatal. Para um gêmeo, a incidência de anomalias congênitas é o dobro daquela da população geral. Os neonatos que são concebidos por **fertilização *in vitro*** também apresentam incidência mais alta de anomalias.

III. ETIOLOGIA.

As etiologias das anomalias congênitas são mostradas no Quadro 8.1. Observe que a causa é desconhecida na maioria dos casos. Cerca de 10% estão associados a uma anormalidade cromossômica.

IV. ABORDAGEM DO RECÉM-NASCIDO

A. Anamnese

1. **Pré-natal.** Deve-se rever o prontuário obstétrico à procura de:
   - **a.** Doenças maternas crônicas, por exemplo, diabetes, fenilcetonúria, doença de Graves, miastenia *gravis*, distrofia miotônica ou lúpus eritematoso sistêmico (veja o Quadro 8.2).
   - **b.** Exposição a drogas ou álcool durante a gravidez (Quadro 8.2).
   - **c.** Infecções durante a gravidez.
   - **d.** Formato uterino anormal ou a presença de tumores fibróides grandes.
   - **e.** Gestações múltiplas.
   - **f.** Padrão de crescimento fetal (p. ex., relação do tamanho uterino com a idade gestacional).
   - **g.** Resultados de ultra-sonografias pré-natais (anomalias, poliidrâmnio ou oligoidrâmnio foram detectados?).
   - **h.** Resultados da triagem sérica materna no primeiro e segundo trimestres (veja o Cap. 1). Um nível de **alfa-fetoproteína (AFP) baixo** pode estar presente no feto com trissomia do 18 ou 21. Nível de **AFP alto** pode indicar gestação múltipla, morte fetal iminente, defeito aberto do tubo neural, defeito da parede abdominal, nefrose congênita, epidermólise bolhosa ou síndrome de Turner. Um nível de **gonadotropina coriônica humana (hCG) alto** está associado à trissomia do 21. O **aumento da translucência nucal** pode indicar anormalidade cromossômica fetal ou risco mais alto de cardiopatia congênita.
   - **i.** Qualidade e freqüência dos movimentos fetais.
2. **História familiar.** Os pais e, se possível, os avós devem ser inquiridos sobre:
   - **a.** Qual é a etnia da mãe e do pai?
   - **b.** Houve algum recém-nascido prévio afetado na família?
   - **c.** Há história de infertilidade, abortos múltiplos, morte neonatal, recém-nascido com outras malformações ou crianças com atraso do desenvolvimento?
   - **d.** Há consangüinidade na família?
3. **Eventos perinatais**
   - **a.** Qual era a posição fetal *in utero*?
   - **b.** Houve sofrimento fetal durante o parto? Como foi o nascimento?
   - **c.** Qual era o comprimento do cordão umbilical (p. ex., existe associação positiva entre a atividade motora fetal e o comprimento do cordão)?
   - **d.** Qual era o aspecto da placenta?
4. **Evolução neonatal**
   - **a.** O neonato respirou espontaneamente? Há dificuldades alimentares? O bebê tem hipo- ou hipertonia?

QUADRO 8.1 Etiologia das Anomalias Congênitas: Dados da Vigilância de Malformações de 69.227 Recém-nascidos no Brigham and Women's Hospital

	Número	Percentagem (%)
Monogênicas (herança mendeliana)	48	3,1
Anormalidades cromossômicas	157	10,1
Familiares	225	14,5
Multifatoriais	356	23,0
Teratógenos	49	3,2
Fatores uterinos	39	2,5
Gemelaridade	6	0,4
Desconhecida	669	43,2
Total	1.549	100

Fonte: Adaptado de Nelson K, Holmes LB. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. *N Engl J Med* 1989;320:19.

QUADRO 8.2 Teratógenos Humanos Conhecidos

DROGAS
Ácido valpróico
Aminopterina/ametopterina
Bussulfano
Ciclofosfamida
Clorobifenis
Cocaína
Dietilestilbestrol
Fenitoína
Hormônios androgênicos
Iodeto
Isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinóico)
Lítio
Propiltiouracil
Tetraciclina
Trimetadiona
Warfarina

METAIS PESADOS
Chumbo
Mercúrio

RADIAÇÃO
Tratamento do câncer

DISTÚRBIOS MATERNOS
Alcoolismo
Diabetes mellitus insulino-dependente
Distrofia miotônica
Doença de Graves
Fenilcetonúria materna
Lúpus eritematoso sistêmico
Miastenia *gravis*

INFECÇÕES INTRA-UTERINAS
Citomegalovírus
Herpes simples
Rubéola
Sífilis
Toxoplasmose
Varicela
Vírus da encefalite eqüina da Venezuela

OUTRAS EXPOSIÇÕES
Calor
Gases da gasolina
Hipoxia
Tabagismo materno

B. Exame físico. Um exame físico completo é imprescindível ao diagnóstico preciso. Muitas vezes, contudo, o neonato criticamente enfermo é oculto por equipamento de monitoração. Tenha cautela ao firmar um diagnóstico definitivo quando (i) a parte média da face é obscurecida por fita adesiva para fixar tubo endotraqueal e sonda nasogástrica, (ii) os membros não podem ser visualizados porque há cateteres intravenosos (IV) periféricos instalados, ou (iii) o neonato está hidrópico.

1. **Antropometria.** Devem-se medir os seguintes parâmetros físicos: comprimento, perímetro cefálico, distância intercantal externa e interna, comprimento da fissura palpebral, distância interpupilar, comprimento da orelha, comprimento do filtro, distância intermamilar, perímetro torácico, relação dos segmentos superior/inferior e comprimento da mão e do pé. Existem padrões normais para todas essas medidas em neonatos de 27 a 41 semanas de gestação.

2. O exame físico deve incluir inspeção minuciosa da pele; observação da posição dos remoinhos de cabelos no couro cabeludo, do formato da cabeça e das feições; e descrição dos membros. O padrão dermatoglífico de cristas dérmicas com arcos baixos é particularmente útil ao diagnóstico de trissomia do 18 à beira do leito (veja o Quadro 8.3).
3. Deve-se realizar **exame oftalmológico.**
4. Deve-se realizar **triagem auditiva.**
5. Se possível, examine os pais.

C. Exames laboratoriais

1. **Exames cromossômicos.** A pele e o sangue periférico são as fontes mais disponíveis de células para análise cromossômica. Em geral, coleta-se 1 mL de sangue periférico em tubo de tampa verde (tendo heparina sódica como anticoagulante). A amostra deve ser mantida à temperatura ambiente. Para análise cromossômica, não importa se o recém-nascido recebeu transfusões, porque o sangue para neonatos geralmente é irradiado. A irradiação impede a divisão celular; portanto, as células em divisão no cariótipo originam-se do recém-nascido. Os resultados da análise cromossômica costumam estar disponíveis dentro de 48 horas. Embora 0,6% dos recém-nascidos tenham cromossomos anormais, apenas um terço desses tem malformações graves. (Veja no Quadro 8.3 um resumo dos achados físicos nas três principais trissomias autossômicas em nascidos vivos.)
2. **Análise de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH).** Para todos os recém-nascidos com **malformações cardíacas conotruncais** (p. ex., interrupção do arco aórtico, tronco arterioso, tetralogia de Fallot), particularmente no contexto de malformações adicionais como fenda palatina ou rim único, deve-se realizar o exame FISH, com ênfase especial nas sondas que reconhecem deleções do braço longo do cromossomo 22. O teste FISH é o exame diagnóstico de escolha para a síndrome de DiGeorge. De modo semelhante, em recém-nascidos com hipotonia intensa inexplicada e dificuldades na alimentação oral, considere o diagnóstico da síndrome de Prader-Willi. O teste FISH detecta deleções do braço longo do cromossomo 15. Se negativo, deve ser seguido por um teste de metilação do DNA. Outros distúrbios que se apresentam no período neonatal que podem ser diagnosticados por FISH são citados no Quadro 8.4. As aplicações clínicas do teste FISH abrangem: triagem rápida de aneuploidia,

QUADRO 8.3 Achados Físicos nas Três Principais Trissomias Autossômicas em Nascidos Vivos

	Trissomia do 13	Trissomia do 18	Trissomia do 21
Peso ao nascer:	Faixa normal	Retardo do crescimento	Faixa normal
Pele:	Defeitos do couro cabeludo	–	–
SNC:	Grandes malformações Holoprosencefalia Defeitos do tubo neural	Microcefalia – –	– – –
Fácies:	Face média anormal Microftalmia Fenda labial/palatina	Micrognatia – –	Olhos com inclinação ascendente Fácies achatada Pregas epicânticas Língua proeminente Orelhas pequenas
Coração:	CIV, PCA, CIA Dextrocardia	CIV, CIA, PCA –	Canal AV CIV, PCA
Abdome:	Rins policísticos	Onfalocele	–
Membros:	Polidactilia	Camptodactilia Dedos superpostos Dermatóglifos anormais Hipoplasia ungueal	Braquidactilia Linha simiesca em 45% Clinodactilia do quinto dedo Espaço amplo entre o primeiro e segundo dedos do pé
Neurológico:	–	Hipertonia muscular	Hipotonia muscular Reflexo de Moro fraco

SNC = sistema nervoso central; CIV = comunicação interventricular; PCA = persistência do canal arterial; CIA = comunicação interatrial; AV = atrioventricular.

QUADRO 8.4 Testes FISH Comumente Solicitados no Período Neonatal

	Cromossomo	
Distúrbio	**Localização**	**Sintomas**
Deficiência de esteróide-sulfatase (ictiose ligada ao X)	Xp22	Exantema cutâneo, estriol materno baixo
Síndrome de DiGeorge	22q11	Cardiopatia congênita, fenda palatina, outras malformações, hipocalcemia
Síndrome de Miller-Dieker	17p13	Lissencefalia
Síndrome de Prader-Willi	15q11–13	Hipotonia, problemas alimentares
Síndrome de Williams	7q11	Hipercalcemia, estenose aórtica

identificação de síndromes de microdeleção e citogenética do câncer. Os testes FISH não são realizados automaticamente quando se solicita análise cromossômica; deve-se especificar a sonda para o distúrbio suspeito.

3. A **hibridização genômica comparativa em série (CGH)** tem sido cada vez mais usada para diagnosticar deleções submicroscópicas, translocações não-balanceadas e variação no número de cópias de segmentos genômicos entre indivíduos.
4. **Diagnóstico e/ou armazenamento em banco baseados no DNA.** Um número crescente de doenças que se manifestam no berçário resulta de mutações monogênicas. Muitas são potencialmente letais. Os distúrbios relevantes são citados no Quadro 8.5. A obtenção de sangue ou de fibroblastos cutâneos para testes do DNA pode facilitar o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal em gestações futuras. Repare que se um recém-nascido foi transfundido, os leucócitos do doador contribuem com DNA para a amostra. Portanto, em neonatos que receberam transfusões, uma cultura de fibroblastos obtidos por biopsia cutânea é preferível. A análise de mutações do DNA em neonatos suspeitos de fibrose cística é recomendada a neonatos prematuros, os quais não podem realizar teste do suor. Os testes do DNA também são úteis na determinação da zigosidade de gêmeos e da paternidade.
5. **Doenças infecciosas.** A determinação dos títulos de toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples (TORCH) e "outros", que podem incluir parvovírus, sífilis e vírus da imunodeficiência humana (HIV), é indicada se os achados físicos sugerirem infecção congênita (veja o Cap. 23A).
6. **Exames metabólicos.** Os resultados da triagem metabólica neonatal exigida por lei devem ser verificados. A medição dos ácidos orgânicos urinários é oportuna para o diagnóstico de doenças metabólicas no recém-nascido dismórfico com acidose metabólica (veja o Cap. 29D).
7. **Outros exames de sangue.** O nível sérico de colesterol (se baixo) pode diagnosticar a síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

QUADRO 8.5 Mutações do DNA que se Apresentam como Doença Neonatal Grave

Hemofilia
Deficiência de ornitina-transcarbamilase
Doença renal policística autossômica dominante
Deficiência de α-1-antitripsina
Doença granulomatosa crônica
Deficiência de 21-OH (hiperplasia supra-renal congênita)
Fibrose cística
Fenilcetonúria
Distrofia miotônica
Osteogênese imperfeita
Amiotrofia espinhal

D. **Exames de imagem**
1. A **ultra-sonografia** pode detectar malformações cranianas, cardiopatias congênitas e anomalias hepáticas e renais.
2. **Radiografias** podem definir malformações ósseas ou displasias esqueléticas.
3. **Ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC)** são úteis para definir a anatomia do cérebro e do abdome.

E. **Achados patológicos**
1. O **exame patológico da placenta** deve ser solicitado se a placenta estiver disponível

V. **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Após a anamnese, o exame físico e os resultados de todos os exames serem conhecidos, um diagnóstico talvez seja possível. Em muitos casos, é impossível definir o diagnóstico no período neonatal. Em virtude de grandes mudanças nas feições durante o primeiro ano de vida, bem como das informações subseqüentes de que um lactente deixou de adquirir determinados marcos do desenvolvimento, o diagnóstico verdadeiro pode evidenciar-se somente mais tarde. Acompanhamento cuidadoso é crucial.

VI. **MANEJO**

A. **Parecer da genética.** Se um diagnóstico for definido, deve-se oferecer o parecer de um geneticista clínico, que abordará o prognóstico e o tratamento em potencial.

B. **Acompanhamento.** Se o neonato estiver estável, deve-se marcar uma consulta com o geneticista clínico para aproximadamente 3 meses de idade.

C. Uma sessão futura de aconselhamento genético pode ser marcada com os pais para discutir o risco de recorrência e fornecer informações sobre a possibilidade de diagnóstico pré-natal e/ou pré-implantação em uma gestação futura.

VII. **CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS**

A. **Morte perinatal de um bebê com malformações**
1. Deve-se obter **necropsia** completa, incluindo radiografias e fotografias.
2. Obtenha uma **amostra de biopsia cutânea** estéril para cultura tecidual. Os fibroblastos cultivados servem como fonte de cromossomos, enzimas ou DNA (veja o Cap. 29D). O cordão umbilical ou a placenta serve como fonte alternativa de células fetais para exames.
3. Providencie uma consulta de acompanhamento com a família para resumir os resultados dos exames.

REFERÊNCIAS ONLINE

GENE TESTS (www.GeneTests.org) Fornece resumos atualizados de distúrbios monogênicos conhecidos. Também oferece informações proveitosas sobre a disponibilidade de teste para mutações do DNA de cada distúrbio.

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (OMIM) (http://www3.ncbi.nlm.nih.gov) Permite pesquisar o diagnóstico de um distúrbio mendeliano com base em termos comuns, como "fenda labial E pé torto". Fornece um resumo do gene causal, padrão de herança e localização cromossômica do gene.

Leituras Sugeridas

Baraitser M, Winter R. *A colour atlas of clinical genetics.* London: Wolfe Medical Publications, 1983.

Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME, et al. *Fetology:Diagnosis and management of the fetal patient.* New York: McGraw-Hill, 2000.

Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Science, 2006.

Merlob P, Sivan Y, Reisner SH, et al. Arthropometric measurements of the newborn infant (27 to 41 gestational weeks). *Birth Defects* 1984; 20:1.

Taybi H, Lachman RS. *Radiology of syndromes and metabolic disorders*, 4th ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1996.

9 MANEJO HIDROELETROLÍTICO

Elizabeth G. Doherty e Charles F. Simmons Jr.

O manejo hidroeletrolítico cuidadoso em recém-nascidos a termo e pré-termo é um componente essencial da assistência neonatal. As mudanças na composição corporal ao longo do desenvolvimento, juntamente com alterações funcionais na pele e nos sistemas renal e neuroendócrino, explicam os desafios no balanço hídrico que os neonatologistas enfrentam diariamente. O manejo hídrico requer compreensão de diversos princípios fisiológicos.

I. DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA CORPORAL

A. Princípios gerais. A transição da vida fetal para a neonatal está associada a grandes mudanças no controle homeostático da água e dos eletrólitos. Antes do nascimento, o feto tem oferta constante de água e eletrólitos da mãe através da placenta. Após o nascimento, o neonato assume a responsabilidade por sua própria homeostase hidroeletrolítica. A composição corporal do feto muda durante a gestação, e uma menor proporção do peso corporal compõe-se de água à medida que a gestação avança.

B. Definições

- Água corporal total (ACT) = líquido intracelular (LIC) + líquido extracelular (LEC) (veja a Fig. 9.1).
- O LEC é formado pelos líquidos intravascular e intersticial.
- Perda hídrica insensível (PHI) = entrada de líquido − débito urinário + alteração do peso.

C. Mudanças perinatais na ACT. Uma parcela da diurese em recém-nascidos a termo e pré-termo durante os primeiros dias de vida deve ser considerada como fisiológica. Essa diurese leva a perda ponderal de 5 a 10% em neonatos a termo e até 15% em neonatos pré-termo. Em idades gestacionais menores, o LEC responde por uma maior proporção do peso ao nascer (Fig. 9.1). Portanto, os neonatos de muito baixo peso ao nascer (MBPN) devem perder uma maior percentagem para manter as proporções do LEC equivalentes às de neonatos a termo. A perda de peso aumentada é possivelmente benéfica para o recém-nascido pré-termo, pois a administração excessiva de líquido e Na aumenta o risco de doença pulmonar crônica (DPC) e persistência do canal arterial (PCA).

D. Fontes de perda de água

1. **Perdas renais.** A função renal amadurece com o aumento da idade gestacional (IG). Homeostase imatura de Na e água é comum no neonato pré-termo. Os fatores que contribuem para perdas urinárias variáveis de água e eletrólitos incluem:
   a. Taxa de filtração glomerular (TFG) reduzida.
   b. Menor reabsorção de Na nos túbulos proximais e distais.
   c. Redução da capacidade de concentrar ou diluir a urina.
   d. Redução da secreção de íons potássio (K) e hidrogênio.
2. **Perdas extra-renais.** Em recém-nascidos de MBPN, a PHI pode ultrapassar 150 mL/kg/dia devido às elevadas temperaturas ambiente e corporal, ruptura da pele, aquecedores radiantes, fototerapia e prematuridade extrema (veja o Quadro 9.1). A perda hídrica respiratória aumenta inversamente com a IG e diretamente com a freqüência respiratória; em neonatos intubados, a umidificação inadequada do gás inspirado pode aumentar a PHI. Outras perdas hídricas que devem ser repostas se a quantidade for considerada significativa incluem fezes (diarréia ou drenagem por ostomia), líquido cefalorraquidiano (por ventriculostomia ou punções lombares seriadas) e drenagem por sonda nasogástrica ou toracostomia.

   As incubadoras neonatais modernas são concebidas com a finalidade de conservar o calor e a umidade e podem reduzir a PHI (p. ex., Giraffe Isolette).

II. AVALIAÇÃO DO ESTADO HIDROELETROLÍTICO

A. Anamnese

1. **Materna.** O estado hidroeletrolítico do recém-nascido reflete parcialmente o grau de hidratação materno e a administração de drogas à mãe. O uso excessivo de ocitocina, diuréticos ou soluções intravenosas (IV) hiponatrêmicas pode acarretar hiponatremias materna e fetal. Os esteróides antenatais podem aumentar a maturação da pele, subseqüentemente reduzindo a PHI e o risco de hipercalemia.
2. **Fetal/perinatal.** A presença de oligoidrâmnio pode estar associada a disfunção renal congênita, incluindo agenesia renal, doença renal policística ou válvulas de uretra posterior. A hipoxemia grave *in utero* ou a asfixia perinatal pode induzir necrose tubular aguda.

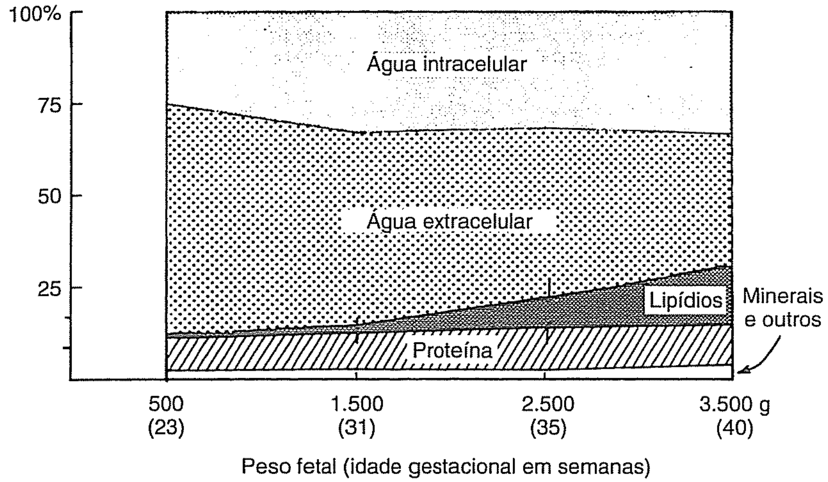


Fig. 9.1 Composição corporal em relação ao peso fetal e à idade gestacional. (De Dweck HS. Feeding the prematurely born infant. Fluids, calories, and methods of feeding during the period of extrauterine growth retardation. *Clin Perinatol* 1975;2:183. Dados de Widdowson EM. Growth and composition of the fetus and newborn. In: Assali NS, ed. *Biology of gestation*, Vol. 2. New York: Academic Press, 1968.)

B. Exame físico

1. **Alteração do peso corporal.** As alterações agudas no peso do recém-nascido geralmente refletem alterações da ACT. O compartimento afetado depende da idade gestacional e da evolução clínica do neonato. Por exemplo, o uso a longo prazo de agentes paralíticos e a peritonite podem aumentar o volume de líquido intersticial e o peso corporal, mas reduzir o volume intravascular. Portanto, deve-se avaliar o peso diariamente.
2. **Manifestações na pele e nas mucosas.** Alteração do turgor cutâneo, afundamento da fontanela anterior e mucosas secas não são indicadores sensíveis do balanço hidroeletrolítico.
3. **Cardiovascular.** A taquicardia pode advir do excesso de LEC (p. ex., insuficiência cardíaca) ou hipovolemia. O tempo de reenchimento capilar pode estar retardado na presença de débito cardíaco reduzido ou vasoconstrição periférica, e a hepatomegalia pode acompanhar um aumento do volume de LEC. As alterações da pressão arterial ocorrem tardiamente na seqüência de respostas à redução do débito cardíaco.

QUADRO 9.1 Perda Hídrica Insensível (PHI)*

Peso ao nascer (g)	PHI (mL/kg/d)
750–1.000	82
1.001–1.250	56
1.251–1.500	46
> 1.501	26

*Os valores representam a PHI média para recém-nascidos em incubadoras durante a primeira semana de vida. A PHI é aumentada por fototerapia (até 40%), aquecedores radiantes (até 50%) e febre. A PHI é reduzida pelo uso de gás umidificado nos respiradores e escudos térmicos nas incubadoras. Bell et al. 1980, Bell et al. 1980, Fanaroff et al. 1972 e Okken et al. 1979.

C. Exames laboratoriais

1. **Os eletrólitos séricos e a osmolaridade plasmática** refletem a composição e a tonicidade do LEC. Deve-se instituir monitoração freqüente, a cada 4 a 6 horas, em recém-nascidos de extremamente baixo peso ao nascer (EBPN) durante os primeiros dias de vida em virtude da PHI elevada.
2. Deve-se monitorar o **balanço hídrico**, com medição das entradas e eliminações. O débito urinário normal é de 1 a 3 mL/kg/hora. Se houver depleção de LEC (desidratação), o débito urinário pode cair para < 1 mL/kg/hora. Contudo, em neonatos com função renal imatura, o débito urinário pode não cair apesar da depleção do volume de LEC.
3. **Os eletrólitos e a densidade específica (DE) urinários** podem refletir a capacidade renal de concentrar ou diluir a urina e de reabsorver ou excretar Na. Aumentos da DE podem ocorrer quando o recém-nascido está recebendo taxa hídrica baixa, tem débito urinário reduzido ou está excretando glicose. Os eletrólitos e a DE urinários não são muito úteis quando o neonato está em uso de diuréticos.
4. A **excreção fracionada de Na (EF-Na)** reflete o equilíbrio entre a filtração glomerular e a reabsorção tubular de Na.

   EF-Na = (Na urinário × creatinina plasmática)/(Na plasmático × creatinina urinária) × 100

   - Nível < 1% indica que fatores pré-natais reduzem o fluxo sanguíneo renal.
   - Nível de 2,5% ocorre na insuficiência renal aguda (IRA).
   - Nível > 2,5% é freqüentemente observado em neonatos < 32 semanas de gestação.
5. Os **níveis séricos de uréia e creatinina** fornecem informações indiretas sobre o volume de LEC e a TFG. Os valores no período pós-natal inicial refletem a depuração placentária.
6. **A gasometria arterial para medir o pH, a tensão de dióxido de carbono (Pco_2) e o bicarbonato de sódio** pode fornecer evidências indiretas de depleção do volume intravascular porque a hipoperfusão tecidual provoca acidose metabólica com hiato aniônico (*anion gap*) alto (acidose láctica).

III. MANEJO DOS LÍQUIDOS E ELETRÓLITOS. O objetivo do tratamento precoce é permitir a perda inicial de LEC durante os primeiros 5 a 6 dias conforme isso se reflete em perda ponderal, enquanto mantém a tonicidade e o volume intravascular normais, os quais se refletem na pressão arterial, na freqüência cardíaca, no débito urinário, nos níveis séricos de eletrólitos e no pH. O manejo hídrico subseqüente deve manter o equilíbrio hidroeletrolítico, incluindo as necessidades de crescimento corporal.

A. Recém-nascido a termo. O peso corporal diminui 3 a 5% durante os primeiros 5 a 6 dias. Subseqüentemente, os líquidos devem ser ajustados de modo que as alterações do peso corporal sejam coerentes com a taxa calórica. Deve-se monitorar o estado clínico para má distribuição de água (p. ex., edema). A suplementação de Na em geral é desnecessária nas primeiras 24 horas, a menos que haja necessidade de expansão do LEC. Os neonatos a termo pequenos para a idade gestacional podem precisar de suplementação precoce de Na para manter um volume de LEC adequado.

B. Recém-nascido prematuro. Permita uma perda ponderal de 5 a 15% nos primeiros 5 a 6 dias. O Quadro 9.2 resume a terapia de hidratação inicial. Depois, ajuste a taxa hídrica para manter o peso estável até que um estado anabólico seja alcançado e ocorra crescimento. Deve-se avaliar freqüentemente a resposta à terapia hidroeletrolítica durante os primeiros 2 dias de vida. **Pode ser necessário repetir o exame físico, o débito e a DE urinários e os níveis séricos de eletrólitos a intervalos tão freqüentes quanto 6/6 a 8/8 horas em neonatos < 1.000 g** (veja VIII.A).

A perda hídrica através da pele e da urina pode ultrapassar 200 mL/kg/dia, o que representa até **um terço da ACT**. A suplementação de Na por via IV é desnecessária nas primeiras 24 horas, a menos que a perda de volume do LEC exceda 5% do peso corporal/dia (veja o Cap. 6). Se for necessário expandir o

QUADRO 9.2 Terapia Hídrica Inicial*

Peso ao nascer (kg)	Glicose (g/100 mL)	Taxa hídrica (mL/kg/d) < 24 h	24–48 h	> 48 h
< 1	5–10	100–150†	120–150	140–190
1–1,5	10	80–100	100–120	120–160
> 1,5	10	60–80	80–120	120–160

*Neonatos em incubadoras umidificadas. Aqueles sob aquecedores radiantes geralmente necessitam de taxas hídricas iniciais mais altas.
†Os neonatos de muito baixo peso ao nascer (MBPN) freqüentemente precisam de taxas iniciais ainda mais altas de administração de líquido e de reavaliação freqüente de eletrólitos séricos, débito urinário e peso corporal.

volume de LEC, o **soro fisiológico (SF) é preferível às soluções de albumina a 5%** a fim de reduzir o risco de DPC.

IV. **ABORDAGEM DOS DISTÚRBIOS DO BALANÇO DE Na E ÁGUA.** As anormalidades podem ser agrupadas em distúrbios da **tonicidade** ou do **volume de LEC**. A abordagem conceitual dos distúrbios da tonicidade (p. ex., hiponatremia) depende de o recém-nascido ter LEC normal (euvolemia), depleção de LEC (desidratação) ou excesso de LEC (edema).

A. **Distúrbios isonatrêmicos**

1. **Desidratação**

a. Os **fatores predisponentes** freqüentemente envolvem perdas equivalentes de Na e água (através de drenagem por toracostomia, sonda nasogástrica ou ventriculostomia) ou perdas para o terceiro espaço que acompanham peritonite, gastrosquise ou onfalocele. As perdas renais de Na e água no neonato de MBPN podem causar hipovolemia apesar da tonicidade corporal normal.

b. **Diagnóstico.** A desidratação geralmente se manifesta por perda ponderal, queda do débito urinário e aumento da DE urinária. Contudo, recém-nascidos < 32 semanas de gestação podem não demonstrar oligúria em resposta à hipovolemia. Turgor cutâneo reduzido, taquicardia, hipotensão, acidose metabólica e elevação da uréia sérica podem coexistir. Uma EF-Na baixa (< 1%) geralmente é encontrada apenas em neonatos com idade gestacional > 32 semanas (veja II.C.4).

c. **Tratamento. Administre Na e água** para primeiro corrigir os déficits e, então, ajustar-se às necessidades de manutenção mais perdas ativas. A desidratação isonatrêmica aguda pode exigir infusão IV de 10 mL/kg de SF se a perda ponderal aguda for > 10% do peso corporal com sinais de baixo débito cardíaco.

2. **Edema**

a. Os **fatores predisponentes** incluem administração excessiva de soluções isotônicas, insuficiência cardíaca, sepse e paralisia neuromuscular.

b. **Diagnóstico.** Os sinais clínicos compreendem edema periorbital e dos membros, ganho de peso e hepatomegalia.

c. O **tratamento** consiste em **restrição de Na** (para reduzir o Na corporal total) e restrição hídrica (de acordo com a resposta dos eletrólitos).

B. **Distúrbios hiponatrêmicos** (veja o Quadro 9.3). Considere a **hiponatremia factícia** devida a hiperlipidemia ou **hiponatremia hiposmolar** devida a agentes osmóticos. Então, pode-se avaliar a hiponatremia hiposmolar verdadeira.

QUADRO 9.3 Distúrbios Hiponatrêmicos

Diagnóstico clínico	Etiologia	Tratamento
Hiponatremia factícia	Hiperlipidemia	
Hiponatremia hipertônica	Manitol Hiperglicemia	
Volume de LEC normal	Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) Dor Opiáceos Excesso de líquidos intravenosos	Restringir a taxa hídrica
Déficit de volume de LEC	Diuréticos Hiponatremia de início tardio da prematuridade Hiperplasia supra-renal congênita Desequilíbrio glomerulotubular grave (imaturidade) Acidose tubular renal Perdas gastrintestinais Enterocolite necrosante (perda para o terceiro espaço)	Aumentar a taxa de Na
Excesso de volume de LEC	Insuficiência cardíaca Bloqueio neuromuscular (p. ex., pancurônio) Sepse	Restringir a taxa hídrica

LEC = líquido extracelular.

1. **Hiponatremia devida a depleção do volume de LEC**
   a. Os **fatores predisponentes** incluem uso de diuréticos, diurese osmótica (glicosúria), neonatos de MBPN com perda renal de água e Na, distúrbios supra-renais ou tubulares renais perdedores de sal, perdas gastrintestinais (vômitos, diarréia) e perdas de LEC para o terceiro espaço (esfacelamento da pele, enterocolite necrosante [ECN] incipiente).
   b. **Diagnóstico.** Com freqüência observam-se perda de peso, turgor cutâneo reduzido, taquicardia, elevação da uréia sérica e acidose metabólica. Se a função renal estiver madura, o recém-nascido pode apresentar débito urinário reduzido, aumento da DE urinária e EF-Na baixa.
   c. **Tratamento.** Se possível, reduz-se a perda ativa de Na. Administre Na e água para repor os déficits e, então, ajuste a solução para cobrir as necessidades de manutenção mais perdas ativas.
2. **Hiponatremia com volume de LEC normal**
   a. Os **fatores predisponentes** incluem administração excessiva de líquido e a síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH). Os fatores que causam SIADH abrangem dor, administração de opiáceos, hemorragia intraventricular (HIVe), asfixia, meningite, pneumotórax e ventilação com pressão positiva.
   b. **Diagnóstico de SIADH.** Em geral, ocorre ganho ponderal sem edema. Administração excessiva de líquido sem SIADH resulta em DE urinária baixa e débito urinário alto. Por outro lado, a SIADH induz **débito urinário reduzido** e **osmolaridade urinária elevada**. A excreção urinária de Na em neonatos com SIADH varia amplamente e reflete a taxa de Na. O diagnóstico de SIADH presume que não houve estímulo relacionado com o volume à liberação de hormônio antidiurético (ADH), como redução do débito cardíaco ou disfunção renal, supra-renal ou tireóidea.
   c. **Tratamento.** A **restrição hídrica** é terapêutica, a menos que (i) a concentração sérica de Na seja inferior a 120 mEq/L ou (ii) surjam sinais neurológicos como embotamento ou atividade epiléptica. Nesses casos, pode-se iniciar **furosemida,** 1 mg/kg IV 6/6 h, e repor a excreção urinária de Na com **solução de NaCl hipertônica (a 3%) (dose inicial de 1–3 mL/kg).** Essa estratégia suscita perda de água livre sem alteração final do Na corporal total. A restrição hídrica isolada pode ser utilizada depois que a concentração sérica de Na for > 120 mEq/L e os sinais neurológicos remitirem.
3. **Hiponatremia devida a excesso do volume de LEC**
   a. Os **fatores predisponentes** incluem sepse com débito cardíaco aumentado, ECN avançada, insuficiência cardíaca, drenagem linfática anormal e paralisia neuromuscular.
   b. **Diagnóstico.** Observa-se ganho de peso com edema. Débito urinário decrescente, uréia sérica e DE urinária crescentes e EF-Na baixa muitas vezes estão presentes em neonatos com função renal madura.
   c. **Tratamento.** Trate o distúrbio subjacente e **restrinja a água** para aliviar a hipotonicidade. A restrição de Na e o aumento do débito cardíaco podem ser benéficos.

C. **Distúrbios hipernatrêmicos**

1. **Hipernatremia com volume de LEC normal ou deficiente**
   a. Os **fatores predisponentes** incluem perda renal e PHI aumentadas em neonatos de MBPN. Esfacelamento da pele pode acelerar a perda hídrica. A deficiência de ADH secundária a HIVe às vezes exacerba a perda renal de água.
   b. **Diagnóstico.** Podem ocorrer perda ponderal, taquicardia e hipotensão, acidose metabólica, débito urinário decrescente e DE urinária crescente. A urina pode estar diluída se o recém-nascido exibir diabetes insipidus central ou nefrogênico.
   c. **Tratamento.** Aumente a **administração de água livre** para reduzir o Na sérico em ritmo não superior a 1 mEq/L/hora. Se sobrevierem sinais de depleção ou excesso de LEC, ajusta-se a taxa de Na. **A hipernatremia não necessariamente significa Na corporal total excessivo.** Por exemplo, **no recém-nascido de MBPN, a hipernatremia nas primeiras 24 horas de vida quase sempre decorre de déficits de água livre** (veja VIII.A.1).
2. **Hipernatremia com excesso do volume de LEC**
   a. Os **fatores predisponentes** incluem administração excessiva de líquido isotônico ou hipertônico, especialmente na presença de baixo débito cardíaco.
   b. **Diagnóstico.** Observa-se ganho ponderal associado a edema. O neonato pode exibir freqüência cardíaca, pressão arterial e débito e DE urinários normais, mas EF-Na elevada.
   c. **Tratamento.** Institui-se **restrição de Na.**

V. **OLIGÚRIA** existe quando o fluxo urinário é < 1 mL/kg/hora. Embora o retardo da micção em neonato sadio não seja preocupante até 24 horas de vida, o débito urinário em um recém-nascido criticamente enfermo deve ser avaliado com 8 a 12 horas de vida por meio de cateterismo uretral, se indicado. A redução do débito urinário pode refletir fatores pré-renais, renais parenquimatosos ou pós-renais anormais (veja o Quadro 9.4). As causas mais comuns de IRA neonatal são asfixia, sepse e doença respiratória grave. É importante excluir outras etiologias potencialmente tratáveis (veja o Cap. 31). Em neonatos de MBPN, a oligúria pode ser normal nas primeiras 24 horas de vida (veja VIII.A.1).

A. **Anamnese e exame físico.** Deve-se analisar a história da mãe e do recém-nascido à procura de diabetes materno (trombose venosa renal), asfixia perinatal (necrose tubular aguda) e oligoidrâmnio (síndrome de Potter). Avaliam-se a força do jato urinário do neonato (válvulas de uretra posterior), taxa e natureza da

QUADRO 9.4 Etiologias da Oligúria

Pré-renais	Renais parenquimatosas	Pós-renais
Inotropismo reduzido	Necrose tubular aguda Isquemia (hipoxia, hipovolemia)	Válvulas de uretra posterior
Pré-carga reduzida	Coagulação intravascular disseminada Trombose da artéria ou veia renal	Bexiga neuropática
Resistência periférica aumentada	Nefrotoxina Malformação congênita Doença policística Agenesia Displasia	Síndrome do abdome em ameixa Nefropatia por ácido úrico

hidratação intravenosa, débito urinário e uso de drogas nefrotóxicas (aminoglicosídios, indometacina, furosemida). O **exame físico** deve determinar a pressão arterial e o volume de LEC; evidências de cardiopatias, massas abdominais ou ascite; e a presença de quaisquer anomalias congênitas associadas a anormalidades renais (p. ex., síndrome de Potter, epispadia).

B. Diagnóstico

1. Os **exames laboratoriais iniciais** devem incluir exame de urina, uréia, creatinina e EF-Na. Esses dados auxiliam no diagnóstico e fornecem valores básicos para o manejo adicional.
2. Uma **prova terapêutica com volume** consiste na administração total de 20 mL/kg de SF, em duas infusões de 10 mL/kg/hora, se não houver suspeita de cardiopatia estrutural nem insuficiência cardíaca. Baixo débito cardíaco refratário à expansão do LEC pode exigir a introdução de agentes pressóricos inotrópicos/cronotrópicos. A dopamina, na dose de 1 a 5 μg/kg/minuto, aumenta o fluxo sanguíneo renal, e na dose de 2 a 15 μg/kg/minuto aumenta o débito cardíaco total. Tais efeitos podem elevar a TFG e o débito urinário (veja o Cap. 17).
3. **Se não houver resposta à prova terapêutica com volume,** pode-se induzir diurese com **furosemida**, 2 mg/kg IV.
4. Os pacientes que não respondem ao aumento do débito cardíaco e à diurese devem ser avaliados com **ultra-sonografia abdominal** para definir a anatomia renal, uretral e vesical. Pielografia IV, cintilografia renal, angiografia ou cistouretrografia pode ser necessária (veja o Cap. 31).

C. Tratamento. A oligúria **pré-renal** deve responder ao aumento do débito cardíaco. A obstrução **pós-renal** exige parecer da urologia, com possível desvio da urina e correção cirúrgica. Caso se suspeite de **IRA** parenquimatosa, devem-se minorar a expansão excessiva de LEC e as anormalidades eletrolíticas. Se possível, elimine as causas reversíveis de declínio da TFG, como o uso de drogas nefrotóxicas.

1. **Monitore** o peso diário, o balanço hídrico e os níveis séricos de uréia, creatinina e eletrólitos.
2. **Restrição hídrica.** Reponha a perda hídrica insensível mais o débito urinário. **Omita a suplementação de K**, a menos que ocorra hipocalemia. Reponha as perdas urinárias de Na, a menos que sobrevenha edema.
3. **Ajuste a dose e a freqüência das drogas** eliminadas por excreção renal. Monitore as concentrações séricas das drogas para orientar a definição dos intervalos entre doses das drogas.
4. A **diálise peritoneal ou hemodiálise** pode ser indicada em pacientes cuja TFG decline progressivamente, causando complicações relacionadas com o volume de LEC ou anormalidades dos eletrólitos (veja o Cap. 31).

VI. DISTÚRBIOS METABÓLICOS ÁCIDO-BÁSICOS

A. Fisiologia ácido-básica normal. A acidose metabólica resulta da perda excessiva de tampão ou de aumento de ácido volátil ou não-volátil no espaço extracelular. As fontes normais de produção de ácido incluem o metabolismo de aminoácidos contendo enxofre e fosfato, bem como a liberação de íons hidrogênio pela mineralização óssea. Os tampões intravasculares compreendem o bicarbonato, o fosfato e a hemoglobina intracelular. A manutenção do pH normal depende da excreção de ácido volátil (p. ex., ácido carbônico) pelos pulmões, permuta de cátions por hidrogênio no esqueleto e regeneração e recuperação renais de bicarbonato. Os rins contribuem para a manutenção do equilíbrio ácido-básico através da reabsorção da carga filtrada de bicarbonato, secreção de íons hidrogênio como acidez titulável (p. ex., H_2PO_4) e excreção de íons amônio.

B. Acidose metabólica (veja o Cap. 29D)

1. **Hiato aniônico.** A acidose metabólica pode advir do acúmulo de ácido ou perda de equivalentes de tampões. A determinação do hiato aniônico sugerirá o mecanismo. O Na, o Cl e o bicarbonato são os principais íons do espaço extracelular e existem aproximadamente em equilíbrio eletroneutro. O **hiato**

QUADRO 9.5 Acidose Metabólica

Hiato aniônico aumentado (> 15 mEq/L)	Hiato aniônico normal (< 15 mEq/L)
Insuficiência renal aguda	Perda renal de bicarbonato
Erros inatos do metabolismo	Acidose tubular renal
Acidose láctica	Acetazolamida
Acidose metabólica tardia	Displasia renal
Toxinas (p. ex., álcool benzílico)	Perda gastrintestinal de bicarbonato
	Diarréia
	Colestiramina
	Drenagem do intestino delgado
	Acidose dilucional
	Acidose da hiperalimentação

aniônico, calculado como a diferença entre a concentração de Na e a soma das concentrações de Cl e bicarbonato, reflete a composição de ânions não computados do LEC. Um hiato aniônico aumentado indica acúmulo de ácido orgânico, enquanto um hiato aniônico normal indica perda de equivalentes de tampões. Os valores normais para o hiato aniônico neonatal são 5 a 15 mEq/L e variam diretamente com a concentração sérica de albumina.

2. **Acidose metabólica associada a hiato aniônico aumentado (> 15 mEq/L).** Os distúrbios (veja o Quadro 9.5) incluem insuficiência renal, erros inatos do metabolismo, acidose láctica, acidose metabólica tardia e exposição a toxinas. A acidose láctica advém de diminuição da perfusão tecidual e resultante metabolismo anaeróbico em recém-nascidos com asfixia ou doença cardiorrespiratória grave. A acidose metabólica tardia ocorre tipicamente durante a segunda ou terceira semana de vida em neonatos prematuros que ingerem fórmulas lácteas com alto conteúdo de caseína. O metabolismo dos aminoácidos contendo enxofre na caseína e a maior liberação de íons hidrogênio devida a mineralização óssea rápida aumentam a carga ácida. Subseqüentemente, a excreção inadequada de íons hidrogênio pelo rim prematuro leva a acidose.
3. **Acidose metabólica associada a hiato aniônico normal (< 15 mEq/L)** resulta da perda de tampão através do sistema renal ou gastrintestinal (Quadro 9.5). Os neonatos prematuros de IG < 32 semanas freqüentemente manifestam acidose tubular renal (ATR) proximal ou distal. Um pH urinário persistentemente > 7 em neonato com acidose metabólica sugere ATR distal. Um pH urinário < 5 documenta secreção normal de íons hidrogênio pelo túbulo distal, mas a reabsorção tubular proximal de bicarbonato ainda pode ser inadequada (ATR proximal). A infusão IV de bicarbonato de Na em recém-nascidos com ATR proximal produz um pH urinário > 7 antes de alcançar concentração sérica de bicarbonato normal (22–24 mEq/L).
4. **Tratamento.** Sempre que possível, **trate a causa subjacente.** A acidose láctica devida a baixo débito cardíaco ou a diminuição do transporte periférico de oxigênio deve ser tratada com medidas específicas. O uso de uma fórmula pobre em caseína pode aliviar a acidose metabólica. Trate a acidose metabólica com hiato aniônico normal por redução da taxa de perda de bicarbonato (p. ex., redução da drenagem do intestino delgado) ou administração de equivalentes de tampões. O **bicarbonato de Na ou acetato de Na IV** (que é compatível com sais de Ca) é usado mais comumente para tratar um pH arterial < 7,25. Os suplementos de tampões orais podem incluir o ácido cítrico (Bicitra) ou citrato de Na (1–3 mEq/kg/dia). Estima-se o déficit de bicarbonato através da seguinte fórmula:

   Déficit = 0,4 × peso corporal × (bicarbonato desejado − bicarbonato atual)

   O estado ácido-básico do neonato prematuro pode mudar rapidamente, e monitoração freqüente é oportuna. A capacidade do neonato de tolerar uma carga de Na aumentada e de metabolizar Na é uma variável importante que influencia o estado ácido-básico durante o tratamento.

C. **Alcalose metabólica.** A etiologia da alcalose metabólica é esclarecida medindo-se a concentração urinária de Cl. Alcalose acompanhada de depleção do LEC está associada a Cl urinário reduzido, enquanto os estados de excesso de mineralocorticóides em geral estão associados a Cl urinário elevado (veja o Quadro 9.6). Trate o distúrbio subjacente.

VII. **DISTÚRBIOS DO BALANÇO DE K.** K é o cátion intracelular fundamental. A concentração sérica de K não necessariamente reflete o K corporal total porque as distribuições extra e intracelular de K também dependem do pH dos compartimentos corporais. **Um aumento de 0,1 no pH sérico resulta em redução de aproximadamente 0,6 mEq/L na concentração sérica de K devida ao desvio intracelular de íons K.** O K corporal total é regulado pelo balanço da entrada de K (normalmente 1–2 mEq/kg/dia) e excreção através da urina e do trato gastrintestinal.

QUADRO 9.6 Alcalose Metabólica

Cl urinário baixo (< 10 mEq/L)	Cl urinário alto (> 20 mEq/L)
Terapia com diuréticos (tardia)	Síndrome de Bartter com excesso de mineralocorticóides
Correção aguda de acidose respiratória compensada cronicamente	Administração de álcali
Aspiração nasogástrica	Transfusão maciça de hemoderivados
Vômitos	Terapia com diuréticos (precoce)
Diarréia secretora	Hipocalemia

Cl = cloro.

A. A **hipocalemia** pode causar arritmias, íleo paralítico, defeitos da concentração renal e embotamento no recém-nascido.

1. Os **fatores predisponentes** incluem drenagem por sonda nasogástrica ou ileostomia, uso crônico de diuréticos e defeitos tubulares renais.
2. **Diagnóstico.** Obtenha os eletrólitos séricos e urinários, pH e eletrocardiograma (ECG) para detectar possíveis defeitos da condução (intervalo QT prolongado e ondas U).
3. **Tratamento.** Reduzem-se as perdas renais ou gastrintestinais de K. Se necessário, aumenta-se gradualmente a taxa de K.

B. Hipercalemia. O nível sérico de K normal em amostra de sangue não hemolisada com pH normal é de 3,5 a 5,5 mEq/L; a hipercalemia sintomática pode começar com nível sérico de K > 6 mEq/L.

1. **Fatores predisponentes.** A hipercalemia pode ocorrer inesperadamente em qualquer paciente, mas deve ser **antecipada** e **pesquisada** nos seguintes cenários:
   a. Aumento da liberação de K secundário a destruição tecidual, traumatismo, céfalo-hematoma, hipotermia, sangramento, hemólise intravascular ou extravascular, asfixia/isquemia e HIVe.
   b. Redução da depuração de K devida a insuficiência renal, oligúria, hiponatremia e hiperplasia suprarenal congênita.
   c. Outras associações, incluindo desidratação, peso ao nascer < 1.500 g (veja VIII.A.2), transfusão sanguínea, administração excessiva inadvertida (KCl), DPC com suplementação de KCl e exsanguineotransfusão.
   d. Até 50% dos neonatos de MBPN com menos de 25 semanas de gestação manifestam níveis séricos de K > 6 mEq/L nas primeiras 48 horas de vida (veja VIII.A.2). **A causa mais comum de hipercalemia súbita inesperada na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) é erro de medicação.**
2. **Diagnóstico.** Meça os níveis séricos e urinários de eletrólitos, o pH sérico e a concentração de Ca. O recém-nascido hipercalêmico pode estar assintomático ou apresentar-se com um espectro de sinais, como bradiarritmias ou taquiarritmias, instabilidade ou colapso cardiovascular. Os achados no ECG evoluem com um K sérico crescente desde ondas T apiculadas (maior rapidez da repolarização), ondas P achatadas e intervalo PR crescente (supressão da condutividade atrial), até alargamento e borramento do QRS (retardo da condução no tecido de condução ventricular e no próprio miocárdio) e finalmente taquicardia supraventricular/ventricular, bradicardia ou fibrilação ventricular. Os achados do ECG podem ser a primeira indicação de hipercalemia (veja o Cap. 25).

   Uma vez diagnosticada a hipercalemia, remova todas as fontes de K exógeno (troque todas as soluções IV e analise a taxa de K, verifique o conteúdo de K de toda a alimentação), reidrate o paciente se necessário e elimine os fatores promotores de arritmias. O tratamento farmacológico da hipercalemia neonatal consiste em três componentes:
   a. **Objetivo 1: estabilização dos tecidos condutores.** Isso pode ser realizado pela administração de íons Na ou Ca. **Gluconato de Ca (a 10%) fornecido cuidadosamente a 1 a 2 mL/kg IV (durante 0,5–1 hora)** pode ser a intervenção mais proveitosa na UTIN. O tratamento com solução de NaCl hipertônica não é realizado rotineiramente. Contudo, se o paciente estiver hipercalêmico e hiponatrêmico, infusão de SF pode ser benéfica. O uso de agentes antiarrítmicos como lidocaína e bretílio deve ser considerado para a taquicardia ventricular refratária (veja o Cap. 25).
   b. **Objetivo 2: diluição e desvio intracelular de K.** A elevação do K sérico no contexto de desidratação deve responder à reposição de líquido. A alcalemia promoverá a permuta intracelular de K-por-íon hidrogênio. Pode-se usar **bicarbonato de Na, 1 a 2 mEq/kg/hora IV**, embora a resultante alteração do pH possa ser insuficiente para desviar íons K significativamente. O tratamento com Na descrito no objetivo 1 pode ser eficaz. **A fim de reduzir o risco de HIVe, evite a administração rápida de bicarbonato de Na, especialmente em neonatos com menos**

de 34 semanas de gestação e menos de 3 dias de vida. Pode-se produzir alcalose respiratória em um recém-nascido intubado por hiperventilação, porém o risco de diminuição da perfusão cerebral pela hipocapnia torna essa opção mais adequada para situações de emergência. Teoricamente, cada aumento de 0,1 do pH reduz o K sérico em 0,6 mEq/L.

A **insulina** aumenta a captação intracelular de K por estimulação direta da Na–K–ATPase ligada à membrana. A infusão de insulina com administração concomitante de glicose para manter a glicemia normal é relativamente segura, desde que os níveis séricos ou sangüíneos de glicose sejam monitorados freqüentemente. **Esse tratamento pode começar com um bolo de insulina e glicose (0,05 unidade/kg de insulina regular humana com 2 mL/kg de solução glicosada a 10% [SG10]), seguido por infusão contínua de SG10 a 2 a 4 mL/kg/hora e insulina regular humana (10 unidades/100 mL) a 1 mL/kg/hora.** Para minorar o efeito de aderência ao equipo IV, a insulina diluída em SG10 deve ser lavada através do equipo. Os ajustes na taxa de infusão de glicose ou insulina em resposta a hiperglicemia ou hipoglicemia podem ser simplificados se as duas soluções forem preparadas individualmente (veja o Cap. 29A).

A **estimulação β-2-adrenérgica** aumenta a captação de K, provavelmente através da estimulação da Na–K–ATPase. A imaturidade da resposta dos receptores β em neonatos pré-termo pode contribuir para a hipercalemia não-oligúrica nesses pacientes (veja VIII.A.2). Até o presente, a estimulação β não é um tratamento importante da hipercalemia na população pediátrica. Contudo, se houver disfunção cardíaca e hipotensão, o uso de dopamina ou outros agentes adrenérgicos pode, através da estimulação β-2, reduzir o K sérico.

c. **Objetivo 3: aumento da excreção de K.** A terapia com diuréticos (p. ex., **furosemida, 1 mg/kg IV**) aumenta a excreção de K por aumento do fluxo e do transporte de Na aos túbulos distais. No contexto clínico de débito urinário inadequado e doença renal reversível (p. ex., oligúria induzida por indometacina), a **diálise peritoneal** e a **exsanguineotransfusão de volume duplo** são opções que podem salvar a vida do recém-nascido. A diálise peritoneal pode ser bem-sucedida em neonatos com peso < 1.000 g e deve ser considerada se o estado clínico do paciente e a etiologia da hipercalemia sugerirem uma chance razoável de bom desfecho a longo prazo. **Usa-se sangue total fresco (coletado há < 24 horas) ou hemácias desglicerolizadas e reconstituídas com plasma fresco congelado para a exsanguineotransfusão de volume duplo.** O sangue velho armazenado pode ter níveis de K tão altos quanto 10 a 12 mEq/L; um concentrado de hemácias velhas e lavadas terá baixos níveis de K (veja o Cap. 26E).

A promoção da excreção de K através de resinas de troca de cátions como sulfonato de poliestireno sódico ou cálcico foi estudada principalmente em adultos. As resinas podem ser administradas por via oral por gavagem (PG) ou via retal. Um estudo com ratos urêmicos e controles demonstrou que o sulfonato de polistireno de Na (Kayexalate) administrado por via retal com sorbitol foi tóxico para o cólon, mas a administração retal após suspensão em água destilada produziu apenas eritema leve da mucosa em 10% dos animais. Outra complicação possível das resinas é obstrução intestinal secundária à formação de bezoar ou tampão.

A experiência descrita com o uso da resina em neonatos inclui aqueles com idade gestacional de 25 a 40 semanas. **A administração PG de Kayexalate não é recomendada a neonatos pré-termo porque eles são propensos a hipomotilidade e correm risco de ECN. A administração retal de Kayexalate (1 g/kg a 0,5 g/mL de SF) com tempo de retenção mínimo de 30 minutos deve ser eficaz para reduzir os níveis séricos de K em aproximadamente 1 mEq/L. O edema deve ser introduzido por 1 a 3 cm através de sonda alimentar fina de silastic.** As evidências publicadas favorecem a eficácia desse tratamento em neonatos. O Kayexalate preparado em água ou SF (eliminando o sorbitol como agente solubilizante) e ministrado por via retal deve ser um agente terapêutico com relação risco/benefício aceitável.

O estado clínico, o ECG e o nível sérico de K influenciam a escolha do tratamento para a hipercalemia. A Fig. 9.2 contém diretrizes para o tratamento da hipercalemia.

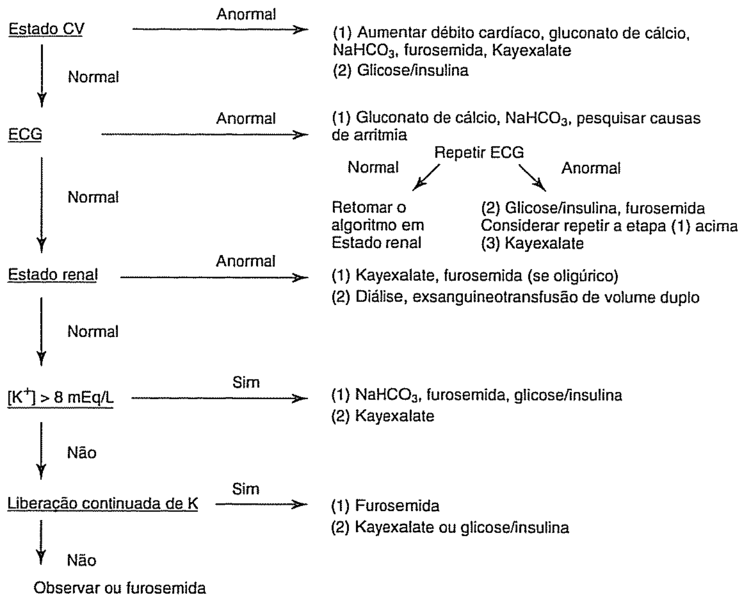
VIII. SITUAÇÕES CLÍNICAS COMUNS

A. Recém-nascido de MBPN

1. **Os recém-nascidos de MBPN atravessam três fases de homeostase hidroeletrolítica:** pré-diurética (primeiro dia de vida), diurética (segundo a terceiro dias) e pós-diurética (quarto a quinto dias). Diurese acentuada e natriurese podem ocorrer durante a fase diurética, levando a **hipernatremia** e à necessidade de medições freqüentes dos eletrólitos séricos (a cada 6–8 h) e elevação da taxa hídrica parenteral. O aumento da perda de água livre através da pele e a natriurese associada à dopamina (devida a aumento da TFG) também complicam o manejo. Hipernatremia é freqüente a despeito do déficit de Na corporal total. A ausência de uma fase diurética vigorosa esteve associada a maior incidência de DPC.

   Além disso, a **intolerância à glicose** pode acarretar hiperglicemia, exigindo redução da taxa de infusão de glicose parenteral (veja o Cap. 29A). Essa combinação freqüentemente leva à administração de soluções glicosadas menos concentradas (< 5%) nas soluções parenterais. Evite a infusão de soluções parenterais contendo < 200 mOsm/L (isto é, SG3), a fim de minorar a hemólise osmótica local e, desse modo, reduzir a carga renal de K.

Remover todas as fontes de potássio exógeno



Em geral, se $[K^+]$ aceitável por 6 h, suspender tratamento mas continuar monitoração

Doses de drogas:			
	Gluconato de cálcio	1–2 mL/kg IV	
	$NaHCO_3$	1–2 mEq/kg IV	
	Furosemida	1 mg/kg IV	
	Glicose/insulina	Bolo:	SG10 2 mL/kg Humulina 0,05 U/kg
		Infusão:	SG10 2–4 mL/kg/h Humulina 10 U/100 mL SG10 ou albumina a 5%, 1 mL/kg/h
	Kayexalate	1 g/kg VR, usado cautelosamente nos casos de trato GI imaturo e isquêmico	

Fig. 9.2 Tratamento da hipercalemia (CV = cardiovascular; ECG = eletrocardiograma; GI = gastrintestinal). Para um dado desfecho do algoritmo, prossiga instituindo toda a série de intervenções marcadas com (1). Se não lograr êxito na redução de $[K^+]$ ou melhora do estado clínico, avance para a série seguinte de intervenções, por exemplo, (2) e depois (3).

2. **Muitos neonatos de MBPN apresentam hipercalemia não-oligúrica** nos primeiros dias de vida. Isso é causado por TFG relativamente baixa combinada com desvio do K intracelular para extracelular devido à atividade reduzida de Na–K–ATPase. O uso pós-natal de glicocorticóides pode inibir ainda mais a atividade de Na–K–ATPase. A infusão de insulina para tratar a hipercalemia pode ser necessária, mas eleva o risco de hipoglicemia iatrogênica. O tratamento com Kayexalate (veja VII.B.2.c) às vezes é benéfico em neonatos < 32 semanas de gestação, apesar da carga obrigatória de Na e da irritação em potencial da mucosa intestinal pela administração retal. A restrição de Na pode reduzir o risco de DPC.
3. A **hiponatremia de início tardio da prematuridade** freqüentemente ocorre 6 a 8 semanas após o nascimento no neonato prematuro em crescimento. A incapacidade dos túbulos renais imaturos de reabsorver o Na filtrado no neonato em rápido crescimento é uma causa freqüente desse distúrbio. Outros fatores que contribuem incluem baixo conteúdo de Na no leite materno e tratamento com diuréticos para a DPC. Os lactentes sob risco devem ser monitorados com medições periódicas dos eletrólitos e, se afetados, tratados com suplementação simples de Na (dose inicial de 2 mEq/kg/dia).

B. **Doença pulmonar crônica (DPC) grave** (veja o Cap. 24J). A DPC que exige tratamento com **diuréticos** freqüentemente induz **alcalose metabólica hipocalêmica e hipoclorêmica.** Muitos dos lactentes acometidos têm acidose respiratória crônica com compensação metabólica parcial. Subseqüentemente, a diurese vigorosa pode causar depleção do volume de LEC e de K corporal total, gerando alcalose meta-

bólica superposta. Se a alcalose for intensa, alcalemia (pH > 7,45) pode sobrevir e resultar em hipoventilação central. Se possível, reduza gradualmente a perda urinária de Na e K por diminuição da dose de diurético e/ou aumente a taxa de K por administração de KCl (dose inicial de 1 mEq/kg/dia). Raramente, a administração de cloreto de amônio (0,5 mEq/kg) é necessária para tratar a alcalose metabólica. O uso a longo prazo de diuréticos de alça como a furosemida promove perdas urinárias excessivas de Ca e nefrocalcinose. As perdas urinárias de Ca podem ser reduzidas mediante terapia concomitante com diuréticos tiazídicos (veja o Cap. 24J).

Leituras Sugeridas

Anand SK. Acute renal failure in the neonate. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29:791.

Baumgart S, Costarino AT. Water and electrolyte metabolism of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27(1):131.

Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, et al. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl JMed* 1980; 302:598.

Bell EF, Weinstein MR, Oh W. Heat balance in premature infants: Comparative effects of convectively heated incubator and radiant warmer, with or without plastic heat shield. *J Pediatr* 1980; 96:460.

Bell EF, Gray JC, Weinstein MR, et al. The effects of thermal environment on heat balance and insensible water loss in low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1980; 96:452.

Bhatia J. Fluid and electrolyte management in the very low birth weight neonate. *J Perinatol* 2006; 26:S19–S21.

Brown ER, Stark A, Sosenko I, et al. Bronchopulmonary dysplasia: Possible relationship to pulmonary edema. *J Pediatr* 1978; 92:982.

Celsi G, Wang ZM, Akusjarvi G, et al. Sensitive periods for glucocorticoids' regulation of Na+, K(+)-ATPase mRNA in the developing lung and kidney. *Pediatr Res* 1993; 33(1):5.

Cheek DB, Maddison TG, Malinek M, et al. Further observations on the corrected bromide space of the neonate and investigation of water and electrolyte status in infants born of diabetic mothers. *Pediatrics* 1961; 28:861.

Costarino AT Jr, Gruskay JA, Corcoran L, et al. Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: A randomized, blind therapeutic trial. *J Pediatr* 1992; 120:99.

Fanaroff AA, Wald M, Gruber HS, et al. Insensible water loss in low birth weight infants. *Pediatrics* 1972; 50:236.

Fink CW, and Cheek DB. The corrected bromide space (extracellular volume) in the newborn. *Pediatrics* 1960; 26:397.

Fisher DA, Pyle HR Jr, Porter JC, et al. Control of water balance in the newborn. *Am J Dis Child* 1963; 106:137.

Gruskay J, Costarino AT, Polin RA, et al. Nonoliguric hyperkalemia in the premature infant weighing less than 1000 grams. *J Pediatr* 1988; 113:381.

Leake RD. Perinatal nephrobiology: A developmental perspective. *Clin Perinatol* 1977; 4:321.

Lorenz JM, Kleinman LI, Kotagal UR, et al. Water balance in very low-birth-weight infants: Relationship to water and sodium intake and effect on outcome. *J Pediatr* 1982; 101:423.

Lorenz JM, Kleinman LI, Ahmed G, et al. Phases of fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1995; 96(3 Pt 1):484.

Norman ME, and Asadi FK. A prospective study of acute renal failure in the newborn infant. *Pediatrics* 1979; 63:475.

Okken A, Jonxis JH, Rispens P, et al. Insensible water loss and metabolic rate in low birth weight newborn infants. *Pediatr Res* 1979; 13:1072.

Rahman N, Boineau FG and Lewy JE. Renal failure in the perinatal period. *Clin Perinatol* 1981; 8:241.

Shaffer SG, Kilbride HW, Hayen LK, et al. Hyperkalemia in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1992; 121:275.

Skorecki KL, and Brenner BM. Body fluid homeostasis in man. A contemporary overview. *Am J Med* 1981; 70:77.

Stefano JL, and Norman ME. Nitrogen balance in extremely low birth weight infants with nonoliguric hyperkalemia. *J Pediatr* 1993; 123:632.

Stevenson JG. Fluid administration in the association of patent ductus arteriosus complicating respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1977; 90:257.

Wu PYK, and Hodgman JE. Insensible water loss in pre-term infants: Changes with postnatal development and non-ionizing radiant energy. *Pediatrics* 1974; 54:704.

NUTRIÇÃO 10

Deirdre Ellard e Diane M. Anderson

Após o nascimento, os recém-nascidos a termo adaptam-se rapidamente à mudança de uma oferta intra-uterina relativamente constante de nutrientes para refeições intermitentes de leite. Contudo, os neonatos correm risco mais alto de problemas nutricionais em potencial. Nascem com reservas limitadas de nutrientes, vias metabólicas imaturas e maiores demandas de nutrientes. Ademais, os distúrbios clínicos e cirúrgicos comumente associados à prematuridade têm o potencial de alterar as necessidades de nutrientes e complicar a administração de nutrientes adequados. À medida que a sobrevida desses neonatos continua a melhorar, os dados atuais sugerem que a intervenção nutricional precoce e agressiva é vantajosa.

I. CRESCIMENTO

A. A composição corporal fetal muda ao longo de toda a gestação, e o acréscimo de nutrientes ocorre principalmente no fim do segundo e em todo o terceiro trimestre. Os neonatos a termo normalmente possuem reservas suficientes de glicogênio e lipídio para satisfazer as necessidades de energia durante a inanição relativa dos primeiros dias de vida. Em contraste, os recém-nascidos pré-termo exaurem rapidamente suas limitadas reservas de nutrientes e tornam-se hipoglicêmicos e catabólicos, a menos que recebam tratamento nutricional apropriado. Na prática, em geral pressupõe-se que a intensidade da deficiência de nutrientes é inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso ao nascer.

B. O crescimento pós-natal distingue-se do crescimento intra-uterino pelo fato de que começa com um período de perda ponderal, devido sobretudo à perda de líquido extracelular. A perda típica de 5 a 10% do peso ao nascer a termo pode chegar a 15% do peso ao nascer em neonatos pré-termo. O nadir da perda ponderal geralmente ocorre aos 4 a 6 dias de vida, e o peso ao nascer é recuperado aos 14 a 21 dias na maioria dos bebês pré-termo. Atualmente, não existe uma medida consensual do crescimento neonatal que capture a perda ponderal e as características subseqüentes do ganho de peso durante esse período. Nossos objetivos são limitar o grau e a duração da perda ponderal inicial em recém-nascidos pré-termo e facilitar a recuperação do peso ao nascer dentro de 7 a 14 dias de vida.

C. Após a recuperação do peso ao nascer, os dados sobre o crescimento intra-uterino e a taxa de acréscimo de nutrientes são amplamente aceitos como padrões de referência para avaliar o crescimento e as necessidades de nutrientes. Utilizamos metas de: ganho ponderal de 10 a 20 g/kg/dia (15 a 20 g/kg/dia para neonatos < 1.500 g), aumento aproximado de 1 cm/semana no comprimento e 0,5 a 1 cm/semana no perímetro cefálico. Embora tais metas não sejam alcançáveis inicialmente na maioria dos neonatos pré-termo, a replicação do crescimento do feto na mesma idade gestacional continua a ser um objetivo apropriado, segundo as recomendações da Academia Americana de Pediatria (AAP).

D. Além de monitorar as taxas de crescimento, as medições seriadas do peso, o perímetro cefálico e o comprimento registrados em curvas de crescimento propiciam informações valiosas na avaliação nutricional do recém-nascido pré-termo. As curvas de crescimento intra-uterino de Lubchenco (1966) (veja a Fig. 10.1A) são muito usadas porque o gráfico baseia-se em um tamanho de amostra razoável, oferece curvas para monitorar o peso, comprimento e perímetro cefálico, e é fácil de usar e interpretar. Recentemente, o gráfico fetal-neonatal de Fenton (2003) (veja a Fig. 10.1B) tornou-se disponível. Curvas de crescimento do peso, comprimento e perímetro cefálico são fornecidas para a idade pós-menstrual de 22 a 50 semanas. O gráfico baseia-se em grande número de recém-nascidos de uma área geográfica mais ampla e reflete os dados de bebês nascidos mais recentemente. Também existem curvas de crescimento pós-natal, mas não recomendamos sua utilização na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). As curvas de crescimento pós-natal acompanham os mesmos neonatos ao longo do tempo (isto é, curvas de crescimento longitudinais), e provieram de uma série de estudos de uma única UTIN, e mais recentemente do estudo multicêntrico do National Institute for Child Health and Human Development (NICHD) (2000). Contudo, o problema dessas curvas é que elas mostram o crescimento **efetivo**, não o ideal. Embora forneçam informações interessantes ao permitir a comparação do crescimento de neonatos em uma UTIN com o daqueles em outra, tais curvas não indicam se um dos grupos está crescendo adequadamente. O crescimento intra-uterino continua a ser o padrão ouro para comparação.

E. Quando o recém-nascido tem idade gestacional a termo, a monitoração do crescimento deve utilizar os Gráficos de Crescimento dos Estados Unidos dos Centers for Disease Control (CDC) de 2000 (antigamente,

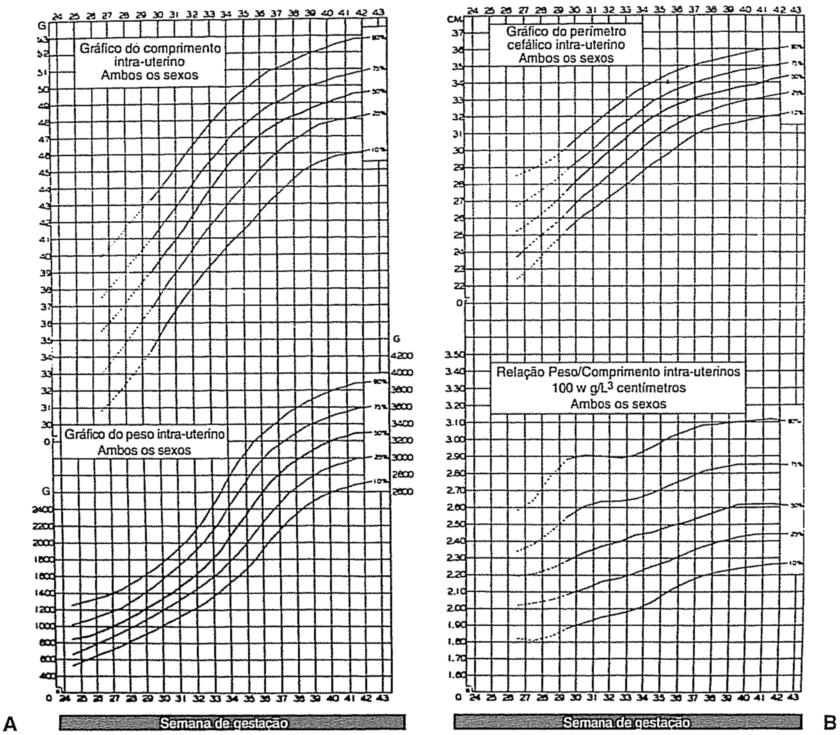


Fig. 10.1 (**A**) Curvas de crescimento intra-uterino de Lubchenco. De Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E, et al. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966;37:403; (**B**) Gráfico de crescimento fetal-neonatal para recém-nascidos pré-termo. De Fenton TR. A new growth chart for preterm babies; Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;3:13. O gráfico pode ser obtido no portal: http://members.shaw.ca/growthchart.

curvas de crescimento do National Center for Health Statistics [NCHS]). Como alternativa, as curvas de crescimento do Infant Health and Development Program (IHDP), baseadas em uma amostra de neonatos de baixo peso ao nascer (1.501–2.500 g ao nascimento) e muito baixo peso ao nascer (MBPN) (< 1.500 g ao nascimento) também estão disponíveis para essa faixa etária. Porém, essas curvas sofrem as mesmas críticas das curvas de crescimento pós-natal. Elas representam o crescimento médio de neonatos prematuros e não o crescimento alcançado por recém-nascidos a termo. Não recomendamos sua utilização em lactentes que foram pré-termo, porque eles ainda devem estar lutando para alcançar crescimento de recuperação, de acordo com a avaliação dos gráficos dos CDC.

II. RECOMENDAÇÕES DE NUTRIENTES

A. As fontes de recomendações de nutrientes para neonatos pré-termo incluem o Comitê de Nutrição da Academia Americana de Pediatria (AAP-CON), o Comitê de Nutrição da European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN-CON) e as Faixas Razoáveis de Administração de Nutrientes publicadas por Tsang e colaboradores (veja o Quadro 10.1). Tais recomendações baseiam-se em: (i) dados sobre a taxa de acréscimo intra-uterino, (ii) o conteúdo de nutrientes do leite humano, (iii) as supostas reservas reduzidas de nutrientes e as necessidades nutricionais mais altas de neonatos pré-termo e (iv) os dados disponíveis sobre as medidas bioquímicas que refletem uma administração adequada. Contudo, em virtude das limitações dos dados atualmente disponíveis, as metas do fornecimento de nutrientes a recém-nascidos pré-termo são consideradas apenas recomendações.

B. Líquido (veja o Cap. 9). A etapa inicial no suporte nutricional é determinar a necessidade hídrica do recém-nascido, que depende da idade gestacional, da idade pós-natal e de condições ambientais. Em geral, as necessidades hídricas básicas estão inversamente relacionadas com a idade gestacional ao nascimento e o peso ao nascer. Durante a primeira semana de vida, sabe-se que os neonatos de MBPN sofrem maior perda hídrica devido à imaturidade da sua pele, que possui conteúdo de água mais alto e permeabilidade au-

QUADRO 10.1 Comparação das Recomendações de Administração Enteral para Recém-nascidos Pré-termo por Quilograma por Dia*

Nutriente	Unidade	Sumário de taxas razoáveis de nutrientes [3]	AAP-COM [1]†	Leite humano maduro¶	Leite humano maduro com ELH mais 4 pacotes de Enfamil/dL	Leite humano maduro com ELH mais 4 pacotes de Similac/dL	Enfamil LIPIL Premature 24 kcal/30 mL com ferro	Similac Special Care Advance 24 kcal/30 mL com ferro
Proteína	g/kg/dia		3,5–4	1,6	3,2	3	3,6	3,6
Neonatos de EBPN	g/kg/dia	3,8–4,4						
Neonatos de MBPN	g/kg/dia	3,4–4,2						
Carboidrato	g/kg/dia		10–14	10,8	11,4	13,2	13,4	12,5
Neonatos de EBPN	g/kg/dia	9–20						
Neonatos de MBPN	g/kg/dia	7–17						
Lipídio	g/kg/dia		5–7	5,9	7,4	6,2	6,2	6,6
Neonatos de EBPN	g/kg/dia	6,2–8,4						
Neonatos de MBPN	g/kg/dia	5,3–7,2						
Ácido docosaexaenóico	mg/kg/dia						20,7	17,1
Neonatos de EBPN	mg/kg/dia	≥ 21						
Neonatos de MBPN	mg/kg/dia	≥ 18						
Ácido araquidônico	mg/kg/dia						42	26,9
Neonatos de EBPN	mg/kg/dia	≥ 28						
Neonatos de MBPN	mg/kg/dia	≥ 24						
Vitamina A	UI/kg/dia	700–1.500	90–270	338	1.763	1.228	1.515	1.521,6
Vitamina D	UI/dia	150–400‡	400§	3	228	178	292,5	182,6
Vitamina E	UI/kg/dia	6–12	> 1,3	0,6	7,5	5,3	7,7	4,9
Vitamina K	μg/kg/dia	8–10	4,8	0,3	6,9	12,4	9,8	14,6
Ascorbato (vitamina C)	mg/kg/dia	18–24	42	6,1	24	42,3	24,3	45
Tiamina	μg/kg/dia	180–240	> 48	32	256,7	370	243	304,3
Riboflavina	μg/kg/dia	250–360	> 72	52	382	659	360	755
Piridoxina	μg/kg/dia	150–210	> 42	30,6	203	338	183	304,3
Niacina	mg/kg/dia	3,6–4,8	> 0,3	0,2	4,7	5,4	4,8	6,1
Pantotenato	mg/kg/dia	1,2–1,7	> 0,36	0,27	1,4	2,5	1,5	2,3
Biotina	μg/kg/dia	3,6–6	> 1,8	0,6	4,7	38,5	4,8	45

(continua)

QUADRO 10.1 *(Continuação)*

Nutriente	Unidade	Sumário de taxas razoáveis de nutrientes [3]	AAP-COM [1]†	Leite humano maduro¶	Leite humano maduro com ELH mais 4 pacotes de Enfamil/dL	Leite humano maduro com ELH mais 4 pacotes de Similac/dL	Enfamil LIPIL Premature 24 kcal/30 mL com ferro	Similac Special Care Advance 24 kcal/30 mL com ferro
Folato	μg/kg/dia	25–50	39,6	7,2	44,7	40,6	48	45
Vitamina B_{12}	μg/kg/dia	0,3	> 0,18	0,07	0,3	1	0,3	0,67
Sódio	mEq/kg/dia	3–5	2–3	1,2	2,2	2,1	3,1	2,3
Potássio	mEq/kg/dia	2–3	1,7–2,5	2	3,2	4,3	3,1	4
Cloreto	mEq/kg/dia	3–7	2–3	1,8	2,3	3,3	3,1	2,8
Cálcio	mg/kg/dia	100–220	210	42	176,9	212	201	219
Fósforo	mg/kg/dia	60–140	110	21	96,5	118,8	100,5	121,8
Magnésio	mg/kg/dia	7,9–15		5,2	6,7	15,3	11	14,6
Ferro	mg/kg/dia	2–4	2–3	0,04	2,2	0,5	2,2	2,2
Zinco	μg/kg/dia	1.000–3.000	> 600	183	1.263	1.630,5	1.830	1.825,5
Cobre	μg/kg/dia	120–150	108	38	103,8	283,6	145,5	304,4
Selênio	μg/kg/dia	1,3–4,5		2,3	2,3	2,9	3,5	2,2
Cromo	μg/kg/dia	0,1–2,25						
Manganês	μg/kg/dia	0,7–7,5	> 6	1	16	11,6	7,7	14,6
Molibdênio	μg/kg/dia	0,3						
Iodo	μg/kg/dia	10–60	6	16	16	16	30	7,3
Taurina	mg/kg/dia	4,5–9					7,3	
Carnitina	mg/kg/dia	~2,9					2,9	
Inositol	mg/kg/dia	32–81		22,5	22,5	27,5	54	48,8
Colina	mg/kg/dia	14,4–28		14,3	14,3	16,5	24,3	12,2

EBPN = extremamente baixo peso ao nascer; MBPN = muito baixo peso ao nascer.
ELH = enriquecedor do leite humano.
*As recomendações e taxas calculadas de fórmulas e do leite humano baseiam-se na ingestão de 150 mL/kg/dia.
†As recomendações por 100 calorias foram convertidas em valores de 120 kcal/kg/dia para fins de comparação, exceto os valores de carboidrato, lipídio e sódio.
‡A vitamina D total recomendada é em UI/dia.
§Meta de 400 UI/dia.
¶Significa leite de mães de neonatos pré-termo após os primeiros 21 dias de lactação.

mentada, e à imaturidade da função renal com capacidade reduzida de concentrar a urina. Fatores ambientais, como aquecedores radiantes, fototerapia e umidade baixa, também aumentam as perdas insensíveis e as necessidades hídricas. Por outro lado, a restrição da taxa hídrica pode ser necessária para auxiliar na prevenção e/ou no tratamento de persistência do canal arterial, insuficiência renal e doença pulmonar crônica (DPC). Por conseguinte, as necessidades hídricas na primeira semana de vida são continuamente reavaliadas, à medida que o neonato faz a transição da vida fetal para neonatal, e depois pelo menos uma vez ao dia.

C. **Energia.** As estimativas sugerem que os recém-nascidos pré-termo em ambiente termoneutro necessitam de 40 a 60 kcal/kg/dia para manutenção do peso corporal, pressupondo que proteína adequada seja fornecida. Calorias adicionais são essenciais ao crescimento, e os menores neonatos demonstram a maior necessidade, pois sua taxa de crescimento é a mais alta (veja o Quadro 10.2). Na prática, geralmente perseguimos taxas de energia de 120 a 130 kcal/kg/dia. Os neonatos com enfermidade grave e/ou prolongada precisam de até 130 a 150 kcal/kg/dia. Taxas menores (90 a 120 kcal/kg/dia) podem manter taxas de crescimento intra-uterinas, desde que o dispêndio de energia seja mínimo ou se a nutrição parenteral (NP) for utilizada.

III. NP

A. **Objetivos nutricionais.** A prática de omitir o suporte nutricional durante as primeiras semanas de vida mudou quando as pesquisas sugeriram que uma intervenção nutricional precoce é desejável. Nosso objetivo inicial da NP é fornecer calorias e aminoácidos adequados para prevenir balanços energético e nitrogenado negativos. Os objetivos subseqüentes incluem promoção de ganho ponderal e crescimento apropriados, enquanto se aguarda a consecução de alimentação enteral adequada.

B. **Indicações para iniciar a NP**

1. Neonatos com peso ao nascer < 1.500 g. Para esses neonatos, a NP é instituída juntamente com a nutrição enteral lentamente progressiva.
2. Neonatos com peso ao nascer ≥ 1.501 g para os quais nutrição enteral significativa não é esperada por > 3 dias.

C. **NP periférica *versus* central**

1. As soluções parenterais podem ser infundidas através de veias periféricas ou de uma veia central, em geral a veia cava superior ou inferior. A AAP recomenda que as soluções periféricas tenham osmolaridade entre 300 e 900 mOsm/L. Em virtude dessa limitação, as soluções periféricas com freqüência não conseguem sustentar o crescimento de neonatos de extremamente baixo peso ao nascer (EBPN). A NP central permite o uso de soluções mais hipertônicas mas também encerra riscos maiores, particularmente sepse relacionada com cateter.
2. Consideramos que a NP central se justifica nas seguintes situações:
   a. As necessidades nutricionais excedem os limites da NP periférica.
   b. Período longo (p. ex., > 7 dias) de incapacidade de receber alimentação enteral, como em neonatos com enterocolite necrosante (ECN) e alguns neonatos no pós-operatório.
   c. Ausência iminente de acesso venoso periférico.

QUADRO 10.2 Estimativa das Necessidades de Energia do Recém-nascido de Baixo Peso ao Nascer*

	Estimativa média, kcal/kg/dia
Energia despendida	40–60
Taxa metabólica em repouso	40–50†
Atividade	0–5†
Termorregulação	0–5†
Síntese	15‡
Energia armazenada	20–30‡
Energia excretada	15
Taxa de energia	90–120

*De: Academia Americana de Pediatria, Comitê de Nutrição (AAP-CON). *Pediatric nutrition handbook*, 5th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2004.
†Energia para manutenção.
‡Custo energético do crescimento.

D. Carboidrato. A dextrose (D-glicose) é a fonte de carboidrato nas soluções intravenosas.

1. O valor calórico da dextrose é de 3,4 kcal/g.
2. Como a dextrose contribui para a osmolaridade da solução, em geral recomenda-se que a concentração de glicose administrada através de veias periféricas seja limitada a ≤ 12,5%. Não infundimos soluções glicosadas através de cateteres arteriais umbilicais (CAU); contudo, se o CAU for empregado com essa finalidade, a concentração de dextrose deve ser limitada a ≤ 12,5%. Nas infusões venosas centrais, utilizamos concentrações de até 25%. Em circunstâncias incomuns, concentrações mais altas podem ser usadas, se houver necessidade de restrição intensa do volume de líquido.
3. As infusões de dextrose são tipicamente descritas em termos de miligramas de glicose por quilograma por minuto (mg/kg/min), o que expressa a carga total de glicose e leva em conta a taxa de infusão, a concentração de dextrose e o peso do paciente (veja a Fig. 10.2).
4. A necessidade inicial de glicose de recém-nascidos a termo é definida como a quantidade essencial para prevenir hipoglicemia. Em geral, esse objetivo é alcançado com taxas de infusão iniciais de aproximadamente 4 mg/kg/minuto.
5. Os neonatos pré-termo geralmente precisam de taxas de glicose mais altas, pois possuem relação cérebro/peso corporal mais alta e necessidades energéticas totais maiores. Taxas de infusão iniciais de 4 a 8 mg/kg/minuto costumam ser necessárias para manter a euglicemia.
6. As taxas iniciais podem ser aumentadas, se tolerado, em 1 a 2 mg/kg/minuto diariamente até no máximo 11 a 12 mg/kg/minuto. Isso pode ser alcançado por meio de aumento da concentração de dextrose ou da taxa de infusão, ou por uma combinação de ambas. Taxas de infusão acima de 11 a 12 mg/kg/minuto podem ultrapassar a capacidade oxidativa do neonato e, em geral, não são recomendadas, pois poderia causar excesso de glicose para ser convertida em gordura, particularmente no fígado. Essa conversão também pode aumentar o consumo de oxigênio, o dispêndio de energia e a produção de CO_2.
7. A quantidade de dextrose que um recém-nascido pode tolerar varia com a idade gestacional e pós-natal. Os sinais de intolerância à glicose incluem hiperglicemia e glicosúria secundária com diurese osmótica.

E. Proteína. As soluções cristalinas de aminoácidos constituem a fonte de nitrogênio da NP.

1. O valor calórico dos aminoácidos é de 4 kcal/g.

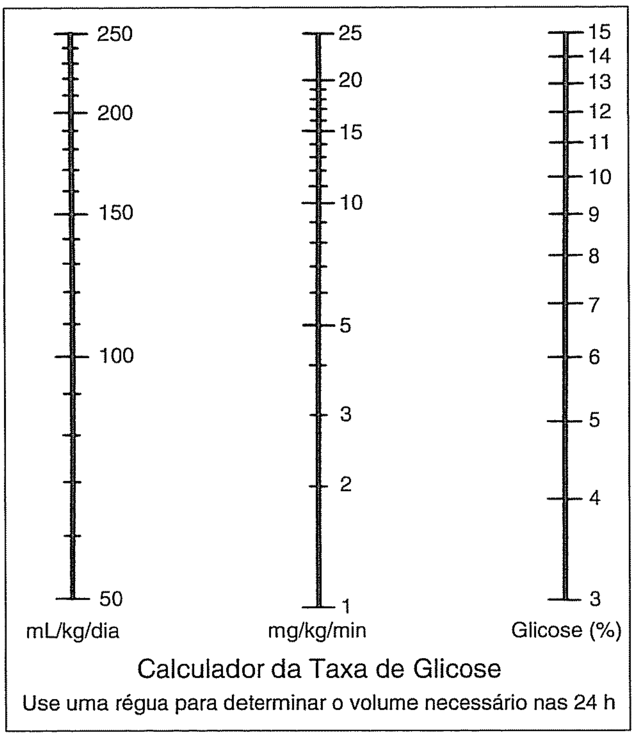


Fig. 10.2 Interconversão das unidades de infusão de glicose. De Klaus MH, Fanaroff AA, eds. *Care of the high-risk neonate*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1979:430.

2. Atualmente, três produtos de aminoácidos pediátricos são comercializados nos Estados Unidos: TrophAmine, B. Braun, Aminosyn-PF, Abbott Laboratories, e PremaSol, Baxter. Teoricamente, eles são mais bem adaptados às necessidades do recém-nascido do que as formulações adultas convencionais, pois foram modificados para aumentar a tolerância e contêm aminoácidos essenciais específicos. Contudo, ainda não se definiu a composição ideal de aminoácidos para a NP neonatal, e não existem produtos concebidos especificamente para neonatos pré-termo.
3. Demonstrou-se que os neonatos de MBPN que não recebem aminoácidos nos primeiros dias de vida catabolizam a proteína corporal à taxa mínima de 1 g/kg/dia. Os estudos que investigaram o uso precoce de aminoácidos mostraram constantemente reversão desse catabolismo sem conseqüências metabólicas adversas. As recomendações atuais propõem a infusão de aminoácidos na dose de pelo menos 1,5–2 g/kg/dia desde as primeiras 24 horas de vida.
4. A todos os recém-nascidos com peso ao nascer < 1.250 g administramos 2 g/kg/dia imediatamente após o nascimento. Aqueles com peso ao nascer entre 1.250 e 1.500 g começam a receber 2 g/kg/dia nas primeiras 24 horas de vida. Os neonatos > 1.500 g recebem 2 g/kg/dia apenas se indicado, de acordo com seu tamanho, estado clínico e tempo estimado para alcançar volumes enterais significativos.
5. As taxas de infusão de **proteína** geralmente são elevadas até a meta de 3,5 g/kg/dia em todos os neonatos com peso ao nascer < 1.500 g, e 3 g/kg/dia naqueles > 1.500 g.

F. **Lipídio.** O óleo de soja, ou uma combinação dos óleos de soja e açafrão, constitui a fonte de lipídios para as emulsões intravenosas.

1. O valor calórico das emulsões lipídicas a 20% é de 2 kcal/mL (cerca de 10 kcal/g). As emulsões a 20% são preferíveis àquelas a 10% porque a relação mais alta de fosfolipídios/triglicerídios na emulsão a 10% interfere na depuração plasmática de triglicerídios. As emulsões a 20% também são uma fonte mais concentrada de calorias. Por essas razões, usamos apenas as emulsões a 20%.
2. Os dados atuais sugerem que os neonatos pré-termo estão sob risco de deficiência de ácidos graxos essenciais (AGE) dentro de 72 horas de vida, se uma fonte de lipídios exógenos não for oferecida. Evita-se o estado de deficiência pela administração de 0,5 a 1 g/kg/dia de emulsão lipídica. Portanto, em nossas instituições, todos os neonatos recebem 0,5 a 1 g/kg/dia desde as primeiras 24 a 48 horas de vida. Essa taxa é elevada em 0,5 a 1 g/kg/dia, conforme a tolerância, até a meta de 3 g/kg/dia.
3. A tolerância também correlaciona-se com a taxa de infusão horária, e não se identificou nenhum benefício em instituir um período de repouso. Por conseguinte, infundimos as emulsões lipídicas ao longo das 24 horas a fim de otimizar sua depuração. No entanto, em razão dos fatores de risco da sepse, as seringas podem ser trocadas a cada 12 horas.

G. **Eletrólitos**

1. As concentrações de sódio e potássio são ajustadas diariamente com base nas necessidades individuais (veja o Cap. 9). As necessidades de manutenção são estimadas em 2 a 4 mEq/kg.
2. O aumento da proporção de ânions fornecidos como acetato auxilia no tratamento da acidose metabólica em neonatos de MBPN.

H. **Vitaminas.** A formulação atual de vitaminas (MVI Pediatric, Astra Pharmaceuticals) não mantém os níveis sanguíneos de todas as vitaminas dentro de faixas aceitáveis para recém-nascidos pré-termo. Contudo, não existe nenhum produto disponível que tenha sido concebido especificamente para neonatos pré-termo. O Quadro 10.3 fornece as diretrizes para o uso das formulações disponíveis para neonatos a termo e pré-termo. Acrescentamos 1,5 mL de MVI Pediatric/100 mL de NP administrada à taxa de 150 mL/kg. Nos neonatos que recebem < 150 mL/kg, pode ser preciso considerar a diretriz da AAP de fornecer 2 mL/kg/dia do frasco de dose única atualmente disponível (no máximo 5 mL/dia). A vitamina A é a mais difícil de fornecer em quantidades adequadas ao recém-nascido de MBPN sem prover quantidades excessivas das outras vitaminas, pois está sujeita a perdas através de fotodegradação e absorção no equipo de plástico e recipientes das soluções. As vitaminas B também podem ser afetadas por fotodegradação. Isso é uma preocupação especial durante o uso de NP a longo prazo, e, por essa razão, os frascos e equipos de plástico contendo NP devem ser protegidos da luz.

I. **Minerais.** A quantidade de cálcio e fósforo que pode ser administrada por via IV é limitada pela precipitação de fosfato de cálcio. Infelizmente, as variáveis que determinam a compatibilidade de cálcio e fosfato na NP são complexas, e os níveis que constituem as concentrações seguras máximas, controversos. O teor de alumínio dessas preparações também deve ser considerado.

1. Procuramos obter relações cálcio/fósforo de aproximadamente 1,3:1 a 1,7:1 por peso (1:1 a 1,3:1 molar). Contudo, a despeito dos esforços para otimizar a administração de minerais, os neonatos pré-termo sob NP prolongada continuam a correr alto risco de doença óssea metabólica (veja o Cap. 29C).
2. Não utilizamos soluções de NP 3-em-1 (dextrose, aminoácidos e lipídios misturados em uma única bolsa) pelas seguintes razões:
   a. O pH das emulsões lipídicas é mais básico e eleva o pH da solução total, o que reduz a solubilidade do cálcio e do fósforo e limita a quantidade desses minerais na solução.
   b. Se o cálcio e o fósforo em uma solução 3-em-1 se precipitassem, seria difícil de detectar, porque a solução já é turva.
   c. As soluções 3-em-1 exigem um filtro de mícrons maior ou a remoção do filtro, o que significa maior risco de sepse.

QUADRO 10.3 **Taxas Sugeridas de Vitaminas Parenterais em Recém-nascidos**

Vitaminas	Necessidades estimadas: Neonatos a termo (≥ 2,5 kg) (dose/dia)	Necessidades estimadas: Neonatos pré-termo (≤ 2,5 kg) (dose/dia)*	2 mL/kg de frasco de dose única de MVI pediátrico (Astra)	1,5 mL de MVI pediátrico por 100 mL de NP à taxa de 150 mL/kg/dia†
Lipossolúveis				
A (μg)‡	700	280	280	315
D (UI)‡	400	160	160	180
E (UI)‡	7	2,8	2,8	3,2
K (μg)	200	80	80	90
Hidrossolúveis				
Tiamina (mg)	1,2	0,48	0,48	0,54
Riboflavina (mg)	1,4	0,56	0,56	0,63
Niacina (mg)	17	6,8	6,8	7,65
Pantotenato (mg)	5	2	2	2,25
Piridoxina (mg)	1	0,4	0,4	0,45
Biotina (μg)	20	8	8	9
Vitamina B_{12} (μg)	1	0,4	0,4	0,45
Ácido ascórbico (mg)	80	32	32	36
Folato (μg)	140	56	56	63

*O máximo não deve ultrapassar a dose a termo.
†Pressupõe que 150 mL/kg é a taxa máxima de administração da NP.
‡700 μg de equivalente de retinol = 2.300 UI; 7 mg de alfa-tocoferol = 7 UI; 10 mg de vitamina D = 400 UI.

J. Oligoelementos

1. Atualmente, acrescentamos 0,2 mL/dL de NeoTrace e 1,5 μg/dL de selênio desde os primeiros dias de NP. Contudo, quando a NP está suplementando a nutrição enteral ou será usada por < 2 semanas, é necessário acrescentar apenas zinco.
2. Como o cobre e o manganês são excretados na bile, costumamos reduzir ou omitir esses oligoelementos se houver deficiência da excreção biliar e/ou doença hepática colestática.

K. Procedimentos gerais da NP

1. Se possível, a continuidade de um cateter central não deve ser interrompida para coleta de sangue ou transfusão sanguínea devido ao risco de infecção.
2. A maioria dos medicamentos não é fornecida em soluções de NP. Se necessário, o cateter de NP pode ser lavado com solução salina e, então, um medicamento é infundido em solução IV compatível. Consulte no quadro do Apêndice A nossas diretrizes sobre a compatibilidade da NP/Intralipid (IL) e medicação.
3. A heparina é acrescentada a todos os cateteres centrais na concentração de 0,5 unidade/mL de solução.

L. Monitoração metabólica de recém-nascidos sob NP. Todos os neonatos que estão recebendo NP são monitorados segundo o esquema indicado no Quadro 10.4.

M. Complicações em potencial associadas à NP

1. Colestase (veja o Cap. 18) pode ocorrer e é mais freqüentemente transitória do que progressiva. Experimentalmente, até mesmo a NP breve pode reduzir o fluxo biliar e a formação de sais biliares.
   a. Os fatores de risco incluem:
      i. Prematuridade
      ii. Duração da administração de NP
      iii. Duração do jejum (a ausência de nutrição enteral também acarreta espessamento biliar e colestase)
      iv. Infecção
      v. Administração de narcóticos

QUADRO 10.4 Esquema de Monitoração Metabólica de Recém-nascidos Sob Nutrição Parenteral

Medição	Freqüência da medição
SANGUE	
Glicose, eletrólitos, incluindo o dióxido de carbono total ou pH	Diariamente até estável, então cerca de duas vezes por semana
Uréia, creatinina, cálcio, fósforo, magnésio, ALT, AST, bilirrubina total e direta, fosfatase alcalina, triglicerídios, hematócrito	A cada uma ou duas semanas
URINA	
Volume total	Diariamente

ALT = alanina-aminotransferase; AST = aspartato-aminotransferase.

b. Manejo recomendado:
   i. Tentar introduzir alimentação enteral. Até mesmo refeições enterais mínimas estimulam a secreção biliar.
   ii. Evitar alimentação excessiva com NP.
   iii. O fornecimento de uma fonte mista de combustíveis pode ser proveitoso.

2. **Doença óssea metabólica** (veja o Cap. 29C). O uso da alimentação enteral antecipada e da NP central, com relações cálcio/fósforo mais altas, reduziu a incidência de doença óssea metabólica. Contudo, a doença continua a ser encontrada com o uso prolongado de NP em lugar da nutrição enteral.
3. **Anormalidades metabólicas.** Azotemia, hiperamonemia e acidose metabólica hiperclorêmica tornaram-se incomuns desde a introdução das soluções cristalinas de aminoácidos atuais. Contudo, tais complicações podem ocorrer com taxas de aminoácidos superiores a 4 g/kg/dia.
4. **Anormalidades metabólicas relacionadas com emulsões lipídicas**
   a. **Hiperlipidemia/hipertrigliceridemia.** A incidência tende a ser inversamente proporcional à idade gestacional ao nascimento e à idade pós-natal. Uma redução transitória na taxa de infusão lipídica geralmente é suficiente para normalizar os níveis séricos de lipídios. Procuramos manter os níveis séricos de triglicerídios abaixo de 200 mg/dL.
   b. **Hiperbilirrubinemia indireta.** Como os ácidos graxos livres teoricamente deslocam a bilirrubina dos locais de ligação à albumina, o uso de emulsões lipídicas durante os períodos de hiperbilirrubinemia neonatal foi contestado. Contudo, pesquisas recentes sugerem que a infusão de lipídios a taxas de até 3 g/kg/dia provavelmente não deslocam a bilirrubina. Não obstante, durante períodos de hiperbilirrubinemia extrema (p. ex., exigindo exsanguineotransfusão), devem-se fornecer taxas < 3 g/kg/dia.
   c. A **sepse** esteve associada a diminuição da atividade de lipoproteína-lipase e da depuração de triglicerídios. Portanto, durante um episódio de sepse, pode ser necessário limitar temporariamente a infusão de lipídio a aproximadamente 2 g/kg/dia se o nível de triglicerídios estiver > 150 mg/dL.
   d. Os efeitos adversos em potencial das emulsões lipídicas sobre a função pulmonar, o risco de DPC e a disfunção imune permanecem como temas controversos. Devido à preocupação com produtos tóxicos da peroxidação lipídica, as emulsões lipídicas também devem ser protegidas da luz ambiente e da fototerapia.

N. **Controvérsias atuais**

1. A **carnitina** facilita o transporte de ácidos graxos de cadeia longa para dentro das mitocôndrias, onde sofrerão oxidação. Contudo, esse nutriente não costuma ser acrescentado às soluções de NP. Os neonatos pré-termo que recebem NP prolongada não suplementada estão sob risco de deficiência de carnitina devido às suas reservas limitadas e taxas inadequadas de síntese de carnitina. Para os neonatos que não toleram nutrição enteral, supomos que suas necessidades são satisfeitas pelo uso de leite humano e/ou fórmula infantil contendo carnitina. Contudo, nos neonatos que precisam de NP prolongada (p. ex., $>$ 4 semanas), nossa rotina consiste em suplementar a carnitina na dose inicial de 10 a 20 mg/kg/dia até que a nutrição enteral se estabeleça.
2. A **cisteína** não é um componente das soluções cristalinas de aminoácidos atuais, pois é instável ao longo de tempo e se precipita. A cisteína é habitualmente sintetizada a partir de metionina e serve de substrato para a taurina. Contudo, pode ser considerada um aminoácido essencial para recém-nascidos pré-termo devido à baixa atividade da enzima cistationase hepática, que converte a metionina em cisteína. A suplementação com cloridrato de L-cisteína diminui o pH da solução de NP e pode exigir o uso de acetato adicional para prevenir acidose. Entretanto, o pH menor também aumenta a solubilidade do

cálcio e fósforo e permite taxas mais altas de minerais. Nossa rotina inclui a suplementação de cisteína à taxa aproximada de 30 a 40 mg/g de proteína.

3. A **glutamina** é um combustível importante para as células epiteliais intestinais e linfócitos, mas devido à sua instabilidade, atualmente não integra as soluções cristalinas de aminoácidos. Estudos recentes não demonstraram que seu acréscimo à NP seria benéfico para o recém-nascido.
4. A **insulina** não é acrescentada rotineiramente à NP. Deve-se ponderar seu uso contra o risco de oscilações abruptas nos níveis de glicemia, além das preocupações em torno dos efeitos gerais do aumento da captação de glicose. Quando a hiperglicemia é intensa ou persistente, uma infusão de insulina pode ser oportuna. Começamos com infusão de insulina regular à taxa de 0,05 unidade/kg por hora, titulando a dose para manter concentrações da glicemia de 100 a 200 mg/dL. Uma solução inicial conveniente é 10 unidades de insulina por 100 mL de líquido (0,1 unidade/mL). Deve-se primeiro lavar o equipo IV completamente com a solução (veja o Cap. 29A).
5. A **vitamina A** é importante para o crescimento e a diferenciação normais do tecido epitelial, particularmente para o desenvolvimento e a manutenção do tecido epitelial pulmonar. Sabe-se que os neonatos de EBPN possuem baixas reservas de vitamina A ao nascimento, alimentação enteral mínima nas primeiras semanas de vida, baixa absorção enteral de vitamina A e fornecimento parenteral não confiável. Estudos sugeriram que a suplementação de vitamina A pode reduzir o risco de displasia broncopulmonar (DBP). Atualmente, fornecemos aos neonatos com peso ao nascer < 1.000 g a dose de 5.000 UI de vitamina A por via intramuscular três vezes por semana nas primeiras 4 semanas de vida, a partir das primeiras 72 horas de vida (veja o Cap. 24J).

IV. NUTRIÇÃO ENTERAL

A. Alimentação enteral precoce

1. A integridade estrutural e funcional do trato gastrintestinal (GI) depende do provimento de nutrição enteral. A omissão da alimentação enteral após o nascimento deixa o recém-nascido sob risco de todas as complicações associadas à inanição luminal, como adelgaçamento da mucosa, achatamento das vilosidades e translocação bacteriana. A **alimentação trófica** (também chamada de "preparação intestinal" ou "nutrição enteral mínima") pode ser descrita como refeições fornecidas em volumes muito pequenos (10 a 20 mL/kg/dia) com a finalidade de induzir a maturação intestinal em vez de fornecer nutrientes.
2. **Os benefícios associados à alimentação trófica incluem:**
   - a. Elevação dos níveis de hormônios intestinais
   - b. Menos intolerância alimentar
   - c. Progressão antecipada para alimentação enteral plena
   - d. Ganho de peso mais rápido
   - e. Maior retenção de cálcio e fósforo
   - f. Menos dias sob NP.
3. **Seguimos as seguintes diretrizes acerca da alimentação trófica:**
   - a. Começar tão logo possível após o nascimento, idealmente até o segundo ou terceiro dia de vida.
   - b. Usar colostro/leite humano em concentração plena ou fórmula para neonato pré-termo na concentração de 20 kcal/30 mL, no volume de 10 a 20 mL/kg/dia. Administramos refeições tróficas a cada 3, 4, 6 ou 8 horas.
   - c. Não fornecemos alimentação trófica a neonatos com instabilidade hemodinâmica grave, com ECN suspeita ou confirmada, evidências de íleo paralítico ou sinais clínicos de patologia intestinal. Também não ministramos refeições tróficas a neonatos submetidos ao tratamento da persistência do canal arterial com indometacina.
   - d. Estudos controlados da preparação intestinal na presença de um CAU instalado não mostraram aumento da incidência de ECN. Acreditamos que a presença de um CAU não contra-indique a nutrição trófica. Contudo, o estado clínico associado ao uso prolongado de CAU pode ser uma contra-indicação.

B. Neonatos pré-termo

1. **Leite humano enriquecido.** O leite humano representa o padrão ouro para alimentar recém-nascidos a termo e, embora tal padrão ouro não exista para neonatos pré-termo, consideramos que o leite humano enriquecido seja o alimento nutricionalmente mais adequado para esse grupo de pacientes.
   - a. O leite humano pré-termo contém quantidades mais altas de proteína, sódio, cloreto e magnésio que o leite a termo. Contudo, os níveis desses nutrientes permanecem abaixo das recomendações para bebês pré-termo, as diferenças persistem apenas durante os primeiros 21 dias de lactação, e sabe-se que sua composição varia.
   - b. Por essas razões, suplementamos rotineiramente o leite humano para neonatos pré-termo com enriquecedores do leite humano (ELH). O acréscimo de ELH ao leite humano (veja o Quadro 10.1) aumenta os conteúdos de energia, proteína, vitaminas e minerais até níveis mais apropriados para recém-nascidos pré-termo.
   - c. O ELH é acrescentado ao leite depois que os neonatos estão tolerando cerca de 100 mL/kg de leite humano.

QUADRO 10.5 Diretrizes para Alimentação por Gavagem*,†,‡,§

Peso ao nascer (g)	Taxa inicial (mL/kg/dia)	Aumento do volume (mL/kg/dia)
< 800	10	10–20
800–1.000	10–20	10–20
1.001–1.250	20	20–30
1.251–1.500	30	30
1.501–1.800	30–40	30–40
1.801–2.500	40	40–50
> 2.500	50	50

*Este quadro não se aplica aos neonatos capazes de receber alimentação VO.
†As diretrizes acima sempre devem ser individualizadas de acordo com o estado clínico/gravidade da doença do recém-nascido.
‡Considere uma progressão mais rápida do volume das refeições do que as diretrizes acima depois que a tolerância a > 100 mL/kg/dia se estabelecer, porém não ultrapasse incrementos de 30 mL/kg/dia na maioria dos neonatos com peso < 1.500 g.
§A meta recomendada de volume para as refeições é 140–160 mL/kg/dia.

   d. Quando o leite humano é fornecido por infusão contínua, pode ocorrer administração incompleta de nutrientes, sobretudo porque a gordura não homogeneizada e os nutrientes no ELH podem aderir ao equipo. Refeições em bolo pequenas e freqüentes podem aumentar a administração e a absorção de nutrientes, em comparação com a infusão contínua.
   e. Nossos protocolos para coleta e armazenamento do leite humano são descritos no Capítulo 11.
2. As **fórmulas para neonatos pré-termo** (veja os Quadros 10.1 e 10.6) são concebidas para satisfazer as necessidades nutricionais e fisiológicas de recém-nascidos pré-termo e possuem algumas características comuns:
   a. A fonte de proteína predominante é lactalbumina suplementada com taurina, a qual é mais bem tolerada e produz perfil de aminoácidos plasmáticos mais normais do que a proteína com predomínio de caseína.
   b. Misturas de carboidratos com 40 a 50% de lactose e 50 a 60% de polímeros de glicose, a fim de compensar a relativa deficiência de lactase dos prematuros.
   c. Misturas lipídicas contendo cerca de 50% de triglicerídios de cadeia média (TCM), para compensar a limitada secreção de lipase pancreática e os pequenos reservatórios de ácidos biliares, bem como 50% de triglicerídios de cadeia longa como fonte de AGE.
   d. Concentrações mais altas de proteína, vitaminas, minerais e eletrólitos para satisfazer as necessidades aumentadas associadas ao crescimento rápido, absorção intestinal reduzida e tolerância hídrica limitada.
3. **Progressão da dieta.** Ao se tentar determinar qual a melhor conduta para avançar a dieta do recém-nascido pré-termo até a nutrição enteral plena, existem dados muito limitados que permitem definir algum método como ideal. As diretrizes a seguir refletem nossa conduta atual:
   a. Utilizamos leite humano ou fórmula para pré-termo na concentração de 20 kcal/30 mL e aumentamos o volume das refeições segundo as diretrizes no Quadro 10.5 para todo neonato sob alimentação por gavagem.
   b. Para aqueles neonatos que estejam recebendo fórmula infantil para prematuros na concentração de 20 kcal/30 mL, a densidade calórica é aumentada de 20 para 24 kcal/30 mL à taxa de 100 mL/kg. Conforme descrito, no caso de neonatos alimentados com leite humano, isso é realizado através do acréscimo de ELH. Então, mantém-se esse volume por cerca de 24 horas antes de retomar o esquema de progressão.
   c. À medida que os volumes enterais são aumentados, a taxa de qualquer solução IV é reduzida proporcionalmente, de modo que a taxa hídrica diária total permaneça igual. Os nutrientes enterais são levados em conta durante a preparação de qualquer NP suplementar.

C. Neonatos a termo

1. O **leite humano** é considerado a dieta preferível para neonatos a termo.
2. **Fórmulas para neonatos a termo.** A AAP fornece diretrizes específicas para a composição das fórmulas infantis, de modo que aquelas para recém-nascidos a termo aproximem-se do leite humano na composição geral. O Quadro 10.6 descreve a composição das fórmulas comumente disponíveis, muitas das quais são derivadas do leite de vaca modificado.

QUADRO 10.6 Composição do Leite Humano e das Fórmulas

Fórmula (distribuidor)	kcal/30 mL	Proteína (g/dL)	Lipídio (g/dL)	DHA (mg/dL)	ARA (mg/dL)	Carboidrato* (g/dL)	Minerais (mg/dL)			Eletrólitos (mEq/dL)			Vitaminas (UI/dL)			Folato (µg/dL)	Osmolalidade (mOsm/kg)	CPSR (mOsm/L)
							Ca	P	Fe†	Na	K	Cl	A	D	E			
Leite humano a termo (a composição varia)	20	1	3,9			7,2	28	14	0,03	0,8	1,3	1,2	225	2	0,4	4,8	286	97,6
Fórmula à base de leite de vaca comum																		
Enfamil LIPIL (Mead Johnson)	20	1,4	3,6	11,5	23	7,4	53	29	1,22	0,8	1,9	1,2	200	41	1,35	10,8	300	130
Similac Advance (Ross)	20	1,4	3,6	5,4	14,9	7,3	53	28	1,2	0,7	1,8	1,2	203	41	1	10	300	126,8
Enfamil LIPIL (Mead Johnson)	24	1,7	4,3	13,8	28	8,8	63	35	1,46	1	2,3	1,4	240	49	1,62	13	360	156
Proteína do leite, isenta de lactose																		
Lactofree LIPIL (Mead Johnson)	20	1,4	3,6	11,5	23	7,4	55	31	1,22	0,9	1,9	1,3	200	41	1,35	10,8	200	132
Similac Lactose Free Advance (Ross)	20	1,4	3,6	5,4	14,9	7,2	57	38	1,2	0,9	1,8	1,2	203	41	2	10,1	200	134,7
Fórmulas de soja																		
Isomil Advance (Ross)	20	1,7	3,7	5,4	14,9	7	71	51	1,2	1,3	1,9	1,2	203	41	1	10,1	200	154,5
Prosobee LIPIL (Mead Johnson)	20	1,7	3,6	11,5	23	7,2	71	47	1,22	1	2,1	1,5	200	41	1,35	10,8	Líquido 200, Pó 170	161
Fórmulas pré-termo																		
Enfamil Premature LIPIL (Mead Johnson)	20	2	3,4	11,5	23	7,4	112	56	1,22	1,7	1,7	1,7	850	162	4,3	27	240	181
Similac Special Care Advance (Ross)	20	2	3,7	9,5	14,9	7	122	68	1,2	1,3	2,2	1,5	845	101	2,7	25	235	188
Enfamil Premature LIPIL (Mead Johnson)	24	2,4	4,1	13,8	28	8,9	134	67	1,46	2	2	2,1	1.010	195	5,1	32	300	220
Similac Special Care Advance (Ross)	24	2,4	4,4	1.164	17,9	8,4	146	81	1,5	1,5	2,7	1,9	1.014	122	3,3	30	280	226

(continua)

QUADRO 10.6 *(Continuação)*

Fórmula (distribuidor)	kcal/30 mL	Proteína (g/dL)	Lipídio (g/dL)	DHA (mg/dL)	ARA (mg/dL)	Carboidrato* (g/dL)	Minerais (mg/dL)			Eletrólitos (mEq/dL)			Vitaminas (UI/dL)			Folato (μg/dL)	Osmolalidade (mOsm/kg)	CPSR (mOsm/L)
							Ca	P	Fe†	Na	K	Cl	A	D	E			
Similac Special Care Advance (Ross)	30	3	6,7	14,2	22,3	7,8	183	101	1,8	1,9	3,4	2,3	1.268	152	4,1	37,5	325	282
Fórmulas pós-alta enriquecidas com nutrientes																		
EnfaCare LIPIL (Mead Johnson)	22	2,1	3,9	12,6	25	7,7	89	49	1,33	1,1	2	1,6	330	59	3	19,2	Líquido 250	181
Similac NeoSure Advance (Ross)	22	2,1	4,1	5,4	14,9	7,5	78	46	1,3	1,1	2,7	1,6	342	52	2,7	18,6	250	187,4
Fórmulas especializadas																		
Alimentum Advance (Ross)	20	1,9	3,7	5,4	14,9	6,9	71	51	1,2	1,3	2	1,5	203	30	2	10,1	370	171,3
Nutramigen LIPIL (Mead Johnson)	20	1,9	3,6	11,5	23	7	64	35	1,22	1,4	1,9	1,6	200	34	1,35	10,8	Líquido 320, Pó 300	171
Pregestimil LIPIL (em pó) (Mead Johnson)	20	1,9	3,8	11,5	23	6,9	64	35	1,22	1,4	1,9	1,6	260	34	2,7	10,8		168
Pregestimil RTF (Mead Johnson)	20	1,9	3,8			6,9	78	51	1,27	1,4	1,9	1,6	260	34	2,6	10,8	280	174
Pregestimil RTF (Mead Johnson)	24	2,3	4,5			8,3	93	61	1,53	1,6	2,3	2	310	41	3,1	13	330	210
Elecare (Ross)	20	2	3,2			7,2	73	55	1,2	1,3	2,6	1,2	185	28	1,4	20	335	184,6
Neocate (Nutricia)	20	2,1	3,1	5,75	10,14	7,9	83	62	1,2	1,1	2,6	1,5	275	40	0,5	6,9	375	192,7
Portagen (Mead Johnson)	20	2,4	3,2			7,7	63	47	1,3	1,6	2,2	1,7	529	53	2,1	10,6	230	204
Similac PM 60/40 (Ross)	20	1,5	3,8			6,9	38	19	0,5	0,7	1,4	1,1	203	41	1,7	10,1	280	124,1

DHA = ácido docosaexaenóico; ARA = ácido araquidônico; Ca = cálcio; P = fósforo; Fe = ferro; Na = sódio; K = potássio; Cl = cloreto; RTF = pronto para servir; CPSR = carga em potencial de solutos renais.

*Veja no texto os tipos de carboidratos empregados nas fórmulas.

†Nos casos em que existem apresentações rica e pobre em Fe, o valor enriquecido com ferro é citado.

D. Fórmulas especializadas foram criadas para uma série de distúrbios congênitos e neonatais, incluindo alergia à proteína do leite, síndromes de mal-absorção e diversos erros inatos do metabolismo. O Quadro 10.7 revê sucintamente as indicações das fórmulas especializadas mais comumente utilizadas, enquanto o Quadro 10.6 descreve sua composição. Contudo, é importante salientar que **essas fórmulas não foram concebidas para satisfazer as necessidades nutricionais especiais dos neonatos pré-termo.** Os neonatos pré-termo que são alimentados com essas fórmulas precisam de avaliação nutricional vigilante e monitoração para receberem suplementação de proteína, minerais e multivitaminas.

E. Alimentação com aumento das calorias. Muitos neonatos pré-termo e enfermos necessitam receber taxas de energia/nutrientes elevadas a fim de alcançar um ritmo ideal de crescimento.

1. Conforme mencionado, primeiro aumentamos a densidade calórica do leite humano através da concentração das refeições para 24 kcal/30 mL com ELH. Se necessário, fórmula em pó, TCM ou óleo de milho e/ou Polycose são depois introduzidos em incrementos de 2 a 3 kcal/30 mL (tipicamente, sem ultrapassar a densidade calórica máxima de 30 kcal/30 mL). Os ajustes são realizados de maneira gradual, com avaliação da tolerância às refeições após cada mudança. Se a produção materna de leite for maior que a ingestão do seu bebê, pode-se usar o leite posterior para elevar a taxa calórica. Contudo, essa medida não deve abolir o uso de ELH. Pode-se acrescentar suplemento lipídico à alimentação como um bolo ou no volume de 24 horas; no entanto, deve-se saber que o lipídio acrescentado ao volume de 24 horas está sujeito a aderir ao recipiente de armazenamento.
2. Os neonatos pré-termo alimentados com fórmula sob restrição hídrica podem progredir para uma fórmula de neonatos prematuros contendo 27 ou 30 kcal/30 mL depois que estiverem tolerando volumes apropriados de refeições com 24 kcal/30 mL.
3. Os neonatos a termo alimentados com leite humano que estejam precisando de aumento da taxa calórica também podem receber fórmula em pó, TCM ou óleo de milho e/ou Polycose, introduzidos em incrementos de 2 a 3 kcal/30 mL (tipicamente, sem ultrapassar a densidade calórica máxima de 30 kcal/30 mL). A exemplo dos neonatos pré-termo, os ajustes devem ser realizados gradualmente, com avaliação da tolerância às refeições após cada mudança. Também pode-se usar o leite posterior.
4. Para neonatos a termo que estejam recebendo fórmula comum, pode-se aumentar a densidade da fórmula, se necessário, pelo uso da fórmula concentrada diluída para uma refeição caloricamente mais densa.
5. Também podemos considerar a suplementação de proteína com lactalbumina para todos os neonatos de MBPN a fim de aumentar o nível de proteína até cerca de 4 g/kg/dia, conforme indicado.
6. Tais suplementos são descritos no Quadro 10.8.
7. Os padrões de crescimento dos recém-nascidos que recebem esses suplementos são monitorados estreitamente e o plano terapêutico nutricional é ajustado de acordo com os dados.

F. Método alimentar. O método deve ser individualizado de acordo com a idade gestacional, o estado clínico e a tolerância alimentar.

1. **Sonda nasogástrica/orogástrica.** Utilizamos a alimentação por sonda nasogástrica com maior freqüência, porque as sondas orogástricas tendem a ser mais difíceis de fixar.
   a. **Candidatos**
      i. Neonatos < 34 semanas de gestação, pois a maioria ainda não tem a capacidade de coordenar os movimentos de sucção-deglutição-respiração.
      ii. Neonatos com deficiência da coordenação da sucção/deglutição em virtude de distúrbios como encefalopatia, hipotonia e anormalidades maxilofaciais.
   b. **Em bolo *versus* contínua.** Podem-se encontrar estudos em favor de ambos os métodos e, na prática, os dois são utilizados. Em geral, começamos com refeições em bolo, divididas a cada 3 a 4 horas. Se ocorrerem dificuldades na tolerância à alimentação, prolongamos o período de tempo em que uma refeição é ministrada através de uma bomba de seringa por 30 a 120 minutos.
2. **Alimentação transpilórica**
   a. **Candidatos.** Existem apenas algumas indicações para a alimentação transpilórica.
      i. Neonatos que não toleram alimentação por sonda nasogástrica/orogástrica.
      ii. Neonatos sob risco mais alto de aspiração.
      iii. Retenção gástrica intensa ou regurgitação.
      iv. Anormalidades anatômicas do trato GI, como microgastria.
   b. **Outras considerações**
      i. A alimentação transpilórica deve ser fornecida continuamente, pois o intestino delgado não tem a mesma capacidade de expansão que o estômago.
      ii. O risco de mal-absorção é aumentado, pois as secreções de lipase lingual e gástrica são desviadas.
      iii. Essas sondas costumam ser introduzidas sob orientação da fluoroscopia.
3. A **transição para alimentação ao seio/mamadeira** é um processo gradual. Os neonatos com aproximadamente 34 semanas de gestação que tenham padrões de sucção-deglutição-respiração coordenados e freqüências respiratórias < 60 por minuto são candidatos apropriados à introdução da alimentação ao seio/mamadeira.

QUADRO 10.7 Indicações das Fórmulas Infantis

Distúrbio clínico	Fórmula sugerida	Princípio
Alergia à proteína do leite de vaca ou à proteína da soja	Hidrolisado de proteína (Pregestimil, Nutramigen LIPIL, Alimentum Advance) Ou Aminoácidos livres (Elecare, Neocate)	Deficiência na digestão/utilização da proteína intacta
Anomalias linfáticas	Portagen	Deficiência da absorção de lipídios de cadeia longa
Atresia biliar	Pregestimil	Deficiência da digestão intraluminal e absorção de lipídios de cadeia longa
Diarréia		
Inespecífica crônica	Fórmula convencional Fórmula pobre em lactose (Lactofree LIPIL, Lactose Free Advance)	Se houver mal-absorção de lactose
Intratável	Pregestimil	Deficiência da digestão de proteína intacta, lipídios de cadeia longa e dissacarídeos
Disfunção hepática	Pregestimil	Deficiência da digestão intraluminal e absorção de lipídios de cadeia longa
Disfunção renal	Fórmula convencional	
	Similac PM 60/40	Baixo conteúdo de fosfato, baixa carga de solutos renais
Displasia broncopulmonar	Alta densidade de calorias e nutrientes	Maior necessidade de energia, restrição hídrica
Enterocolite necrosante	Fórmula pré-termo ou Pregestimil (após reinício da alimentação)	Deficiência da digestão
Fibrose cística	Pregestimil ou fórmula convencional com suplementação de enzimas pancreáticas	Deficiência da digestão intraluminal e absorção de lipídios de cadeia longa
Galactosemia	Fórmula de soja	Isenção de lactose
Hipoparatireoidismo, hipocalcemia de início tardio	Similac PM 60/40	Baixo conteúdo de fosfato
Insuficiência cardíaca congestiva	Densidade calórica alta	Taxa hídrica e taxa de sódio reduzidas; maior necessidade de energia
Intolerância à lactose	Fórmula pobre em lactose (Lactofree LIPIL, Lactose Free Advance)	Deficiência da digestão ou utilização de lactose
Quilotórax (persistente)	Portagen	Reduzir absorção linfática de lipídios
Refluxo gastroesofágico	Fórmula convencional, Enfamil AR LIPIL	Considerar refeições pequenas e freqüentes

4. Alimentação por gastrostomia

a. Candidatos

i. Neonatos com deficiência neurológica e/ou aqueles incapazes de receber volumes suficientes através de mamadeira/ao seio para manter crescimento/grau de hidratação adequados.

G. Ferro. A AAP recomenda que neonatos pré-termo recebam uma fonte de ferro, fornecida a 2 mg/kg/dia aos neonatos pré-termo alimentados com leite humano, quando eles chegam a 1 mês de idade. A AAP também sugere que os neonatos alimentados com fórmula podem beneficiar-se de 1 mg/kg além da quantidade fornecida pela fórmula enriquecida com ferro. O Sumário de Taxas Razoáveis de Nutrientes continua a recomendar 2–4 mg/kg/dia a neonatos de MBPN e EBPN. A suplementação de ferro é recomendada até que o lactente alcance 12 meses de idade. As fórmulas enriquecidas com ferro e os ELH enriquecidos com fer-

QUADRO 10.8 Suplementos Nutricionais Orais Disponíveis para Lactentes

Nutriente	Produto	Fonte	Conteúdo de energia
Lipídio	Óleo TCM (Novartis)	Triglicerídios de cadeia média	8,3 kcal/g 7,7 kcal/mL
	Microlipid (Novartis)	Triglicerídios de cadeia longa	4,5 kcal/mL
	Óleo de milho	Triglicerídios de cadeia longa	8,6 kcal/g 8 kcal/mL
Carboidrato	Polycose (Ross)	Polímeros de glicose	4 kcal/g 8 kcal/colher-de-chá (pó)
Proteína	Beneprotein (Novartis)	Lactalbumina Isolados de proteína	3,6 kcal/g 5,5 kcal/colher-de-chá

TCM = triglicerídios de cadeia média.

ro fornecem aproximadamente 2,2 mg/kg/dia quando fornecidos à taxa de 150 mL/kg/dia. Não se recomenda o uso de fórmulas pobres em ferro.

1. A **vitamina E** é um antioxidante importante que atua no sentido de prevenir a peroxidação dos ácidos graxos na membrana celular. A recomendação para recém-nascidos pré-termo é 6 a 12 UI vitamina E/kg/dia, sendo o limite superior desejável. Os neonatos pré-termo não começam a receber suplementos de ferro enquanto não estiverem tolerando volumes plenos de refeições enterais com 24 kcal/30 mL, as quais fornecem vitamina E na parte inferior a média da faixa recomendada. Um suplemento adicional de vitamina E seria necessário para alcançar a parte superior da faixa recomendada.

H. Controvérsias atuais

1. **Glutamina.** A exemplo da suplementação parenteral de glutamina, não existe nenhuma recomendação para a suplementação enteral de glutamina em neonatos prematuros.
2. **Ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (AGPICL).** A inclusão dos AGPICL, especificamente dos ácidos docosaexaenóico (DHA) e araquidônico (ARA), em fórmulas infantis foi motivo de muitos debates. Tais AGPICL são derivados dos AGE, ácidos linoléico e alfa-linoléico, e são importantes no desenvolvimento cognitivo e na acuidade visual. O leite humano contém esses AGPICL, mas, até recentemente, as fórmulas infantis convencionais não os continham. Os estudos controlados que investigaram os efeitos da fórmula suplementada com AGPICL no desenvolvimento cognitivo de neonatos pré-termo foram inconclusivos. Os efeitos sobre a acuidade visual sugeriram uma vantagem mais consistente. Ademais, não se observaram efeitos adversos.

V. CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS

A. Refluxo gastroesofágico (RGE). Episódios de RGE, monitorados por sondas de pH-metria do esôfago, são comuns em recém-nascidos pré-termo e a termo. Porém, a maioria dos neonatos não exibe comprometimento clínico em razão do RGE.

1. **Introdução da alimentação enteral.** Podem ocorrer vômitos durante a introdução e progressão das refeições enterais em neonatos pré-termo. Tais episódios estão relacionados mais comumente com dismotilidade intestinal secundária à prematuridade e responderão a modificações do esquema alimentar.
   a. Reduções temporárias do volume da refeição, remoção de aditivos nutricionais, prolongamento da duração da refeição (às vezes a ponto de utilizar infusão contínua) e interrupção temporária da nutrição enteral são estratégias possíveis, de acordo com a evolução clínica do recém-nascido.
   b. Raramente usam-se fórmulas especializadas quando todas as outras modificações alimentares foram tentadas sem sucesso. Em geral, essas fórmulas devem ser usadas apenas por períodos breves, com monitoração nutricional estreita.
   c. Os neonatos que apresentam vômitos repetidos que os impeçam de alcançar nutrição enteral plena podem necessitar de avaliação para problemas anatômicos, como malrotação ou doença de Hirschsprung. Em geral, exames radiográficos são realizados somente se os problemas alimentares persistirem por 2 semanas ou mais ou se ocorrerem vômitos biliosos.
2. **Alimentação estabelecida.** Neonatos pré-termo sob alimentação enteral plena têm episódios eventuais de vômitos sintomáticos. Se tais episódios não comprometerem a função respiratória nem o crescimento do recém-nascido, nenhuma intervenção é necessária além da monitoração estreita e contínua. Caso os vômitos sintomáticos sejam acompanhados de comprometimento respiratório, apnéia repetida ou restrição do crescimento, indicam-se medidas terapêuticas.

a. **Posição.** Reposicione o neonato a fim de elevar a cabeça e a parte superior do tronco e mantê-lo em decúbito dorsal ou lateral direito.
b. **Intervalos entre as refeições.** O encurtamento do intervalo entre as refeições para fornecer um volume menor de cada vez pode melhorar os sinais de RGE. Os neonatos alimentados por gavagem podem ter a duração da refeição prolongada.
c. **Metoclopramida.** Os neonatos que continuam a ter comprometimento clínico por RGE após mudanças da posição e do intervalo entre as refeições podem ser submetidos à prova terapêutica com metoclopramida. Se não houver melhora do estado clínico após 1 semana, deve-se interromper a medicação.

3. **Apnéia.** Estudos de pH-metria e manometria esofágica não mostraram associação entre RGE e episódios de apnéia. O tratamento com agentes pró-motilidade não deve ser instituído para a apnéia não-complicada da prematuridade.

B. **ECN (veja o Cap. 32).** O suporte nutricional do paciente com ECN consiste em fornecer NP total durante a fase aguda da doença, seguida por introdução gradual de refeições depois que o paciente estiver estável e o intestino tiver tido tempo de recuperar-se.

1. **NP.** Durante no mínimo 2 semanas após o diagnóstico inicial de ECN, o paciente é mantido em dieta zero e recebe NP total. Os objetivos da NP foram delineados previamente na seção III.
2. **Introdução das refeições.** Se o paciente estiver clinicamente estável após pelo menos 2 semanas de repouso intestinal, a alimentação é introduzida com 10 a 20 mL/kg/dia, preferencialmente com leite humano, embora uma fórmula convencional apropriada à idade gestacional do paciente também possa ser usada (isto é, fórmula pré-termo para o neonato típico da UTIN). Raramente indicam-se fórmulas mais especializadas contendo proteínas elementares.
3. **Progressão da dieta.** Se as refeições tróficas (10 a 20 mL/kg/dia) forem toleradas por 24 a 48 horas, a progressão gradual do volume das refeições é realizada em incrementos de 10 mL/kg a cada 12 a 24 horas durante os próximos 2 a 3 dias. Se essa progressão for tolerada, prossegue-se de acordo com as diretrizes expostas no Quadro 10.5. A NP suplementar é continuada até que a nutrição enteral esteja fornecendo $\geq$ 75% do volume desejado.
4. **Intolerância alimentar.** Os sinais de intolerância alimentar incluem resíduos gástricos volumosos, vômitos, distensão abdominal e aumento do número de episódios de apnéia. Em geral indica-se redução do volume ou suspensão das refeições. Se esses sinais clínicos impedirem a consecução da alimentação enteral plena a despeito de várias tentativas de aumentar as refeições, exames radiográficos com contraste podem ser indicados para excluir estenoses intestinais. Esse tipo de avaliação costuma ocorrer após 1 a 2 semanas de tentativa de alcançar a nutrição enteral plena.
5. **Enterostomias.** Se uma ou mais enterostomias foram criadas em decorrência do tratamento cirúrgico da ECN, pode ser difícil atingir a nutrição plena por refeições enterais. Dependendo do comprimento e da função do trato intestinal proximal, o aumento do volume ou da densidade nutricional das refeições pode resultar em problemas como mal-absorção, síndrome de *dumping* e atraso do crescimento.
   a. **Realimentação.** O débito da enterostomia intestinal proximal pode ser realimentado na(s) parte(s) distal(is) do intestino através da(s) fístula(s) mucosa(s). Essa medida aumenta a absorção de líquido e nutrientes.
   b. **Suporte com NP.** Se as metas de crescimento não forem alcançadas por meio da nutrição enteral, pode-se indicar a continuação da NP suplementar, de acordo com o estado geral e a função hepática do paciente. A alimentação enteral deve ser continuada no volume e na densidade nutricional mais altos tolerados, e a NP suplementar mantida a fim de alcançar os objetivos nutricionais e as metas de crescimento conforme descrito.

C. **DBP.** Os neonatos pré-termo com DBP têm necessidades calóricas aumentadas em virtude do seu maior dispêndio metabólico e, ao mesmo tempo, têm menor tolerância a uma taxa hídrica excessiva.

1. **Restrição hídrica.** A taxa hídrica total é tipicamente reduzida do valor habitual de 150 mL/kg/dia para 140 mL/kg/dia. Nos casos de DBP grave, restrição adicional para 130 e, raramente, 120 mL/kg/dia pode ser necessária. Monitoração estreita é essencial quando se institui restrição hídrica a fim de garantir a administração de calorias e micronutrientes adequados. Os parâmetros de crescimento também devem ser monitorados de modo que o crescimento continuado não seja prejudicado.
2. **Densidade calórica.** Os recém-nascidos com DBP comumente necessitam de alimentação com 30 kcal/30 mL para alcançar as metas de crescimento desejadas. Naqueles com DBP grave sob restrição hídrica, usa-se infreqüentemente a densidade máxima de 32 kcal/30 mL.

VI. **CONSIDERAÇÕES NUTRICIONAIS NO PLANO DE ALTA.** Dados recentes sobre o crescimento pós-natal nos Estados Unidos sugerem que um número significativo de neonatos de MBPN e EBPN continua a ter necessidades de crescimento de recuperação no momento da alta hospitalar.

A. **Leite humano.** O uso de leite humano e os esforços de realizar a transição para aleitamento materno pleno em lactentes que foram prematuros e continuam a necessitar de alimentação com densidade calórica elevada constituem um desafio singular. Planejamos uma assistência individualizada a fim de promover a transição para o aleitamento materno pleno sem deixar de perseguir taxas ideais de crescimento. Em geral, isso é realizado pela combinação de um número predeterminado de mamadas por dia, suplementadas por

refeições de leite materno com densidade calórica aumentada ou amamentação por demanda suplementada por várias refeições diárias de fórmula pós-alta enriquecida com nutrientes. Os dados da taxa de crescimento no hospital são encaminhados ao ambulatório e ao pediatra particular dos recém-nascidos de MBPN e EBPN.

B. Opções de fórmulas

1. **Fórmulas pós-alta enriquecidas com nutrientes.** Os neonatos pré-termo alimentados com fórmulas pós-alta enriquecidas com nutrientes crescem melhor que aqueles alimentados com fórmulas a termo comuns. A AAP sugere que as fórmulas enriquecidas com nutrientes possam ser usadas até a idade pós-natal de 9 meses. Ademais, a sociedade ESPGAN sugeriu recentemente que neonatos pré-termo com crescimento subnormal para a idade no momento da alta devem ser alimentados com leite humano enriquecido ou fórmula especial enriquecida com altos teores de proteína, minerais e oligoelementos, bem como AGPICL até pelo menos a idade pós-concepção de 40 semanas, mas possivelmente por mais 3 meses. Acreditamos que os recém-nascidos pré-termo são candidatos apropriados ao uso dessas fórmulas, seja como aditivo ao leite humano ou como única fórmula de escolha, depois que eles tiverem > 2.000 g ou idade corrigida de 35 semanas.
2. As **fórmulas a termo** também podem ser utilizadas; contudo, deve-se ter atenção especial para garantir taxas adequadas de calorias e micronutrientes.

C. Suplementação de vitaminas. Atualmente, seguimos as seguintes diretrizes acerca da suplementação de vitaminas:

1. A AAP recomenda 200 UI de vitamina D por dia a todos os neonatos alimentados com leite humano, a menos que eles sejam desmamados para receber no mínimo 500 mL/dia de fórmula enriquecida com vitamina D. A American Academy of Breastfeeding Medicine sugere até 400 UI de vitamina D por dia para o lactente que recebeu alta da UTIN. Os bebês pré-termo que têm > 2.000 g e idade gestacional corrigida de 35 semanas e são alimentados com leite humano recebem suplementação diária com 0,5 mL de MVI pediátrico com ferro. Como alternativa, pode-se oferecer MVI pediátrico sem ferro e acrescentam-se gotas de sulfato de ferro em separado.
2. A suplementação de ferro é recomendada conforme a descrição anterior.

Leituras Sugeridas

American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition (AAP-CON). *Pediatric nutrition handbook*, 5th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2004.

European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Committee on Nutrition of the Preterm Infant (ESPGAN-CON). *Nutrition and feeding of preterm infants*. Oxford: Blackwell Science, 1987.

Fenton TR. A new growth chart for preterm babies; Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003; 3:13. Chart may be downloaded from: http://members.shaw.ca/growthchart.

Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, et al, eds. *Nutritional needs of the premature infant: Scientific basis and practical guidelines*, 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

ALEITAMENTO MATERNO

Nancy Hurst

11

I. JUSTIFICATIVA PARA O ALEITAMENTO MATERNO. O aleitamento materno promove o envolvimento, a interação e a ligação da mãe; oferece nutrientes próprios da espécie para apoiar o crescimento normal do lactente; fornece substâncias não-nutritivas como fatores de crescimento, fatores imunes, hormônios e outros componentes bioativos que atuam como sinais biológicos; e pode reduzir a incidência e a gravidade das doenças infecciosas, incentivar o neurodesenvolvimento, reduzir a incidência de obesidade infantil e algumas enfermidades crônicas e diminuir a incidência e a gravidade das doenças atópicas. É benéfico para a saúde materna porque aumenta o metabolismo da mãe; tem efeitos contraceptivos maternos se a amamentação for freqüente e exclusiva; está associado a menor incidência materna de câncer de mama antes da menopausa e osteoporose; e confere benefícios à comunidade por diminuição dos custos da assistência médica e economia relacionada com as despesas da aquisição de fórmulas infantis comerciais.

II. AS RECOMENDAÇÕES SOBRE O ALEITAMENTO MATERNO DE RECÉM-NASCIDOS A TERMO SADIOS INCLUEM OS SEGUINTES PRINCÍPIOS GERAIS

A. Aleitamento materno exclusivo durante os primeiros 6 meses

B. Quando a amamentação direta não é impossível, deve-se oferecer leite materno ordenhado

C. Coloque o neonato pele-a-pele com sua mãe imediatamente após o nascimento e incentive mamadas freqüentes (8 a 12 mamadas/24 horas)

D. Os suplementos (isto é, água ou fórmula) e chupetas não devem ser fornecidos, exceto se medicamente indicados

E. Alimentos complementares devem ser introduzidos por volta de 6 meses de idade, com a continuação do aleitamento materno até um ano e depois

F. Vitamina D oral em gotas (100 UI/dia) deve ser fornecida ao lactente a partir de 2 meses de idade

G. Suplemento de fluoreto não deve ser fornecido no primeiro semestre de vida

III. ORIENTAÇÃO E APOIO SÃO ESSENCIAIS PARA O ALEITAMENTO MATERNO BEM-SUCEDIDO

A. Período pós-parto inicial. Todas as mães devem ser instruídas antes da alta hospitalar sobre:

1. Posição básica do recém-nascido para permitir sua ligação correta à mama
2. Freqüência mínima esperada de mamadas (8 vezes/período de 24 horas)
3. Sinais de fome e de adequação da ingestão de leite no bebê
4. Problemas comuns da mama durante o aleitamento materno inicial e estratégias básicas de tratamento
5. Fontes apropriadas de encaminhamento, quando indicado

B. Todos os neonatos alimentados ao seio devem ser atendidos por um pediatra ou outro profissional de saúde com 3 a 5 dias de vida para garantir que o neonato tenha parado de perder peso e não tenha perdido mais de 7% do peso ao nascer; tenha fezes amareladas e liquefeitas (aproximadamente 3/dia) — não há mais eliminação de mecônio; e molhe pelo menos seis fraldas por dia.

1. Três a 5 dias após o parto, a mãe deve sentir alguma plenitude nas mamas e perceber gotejamento de leite da mama oposta durante a amamentação; demonstrar capacidade de induzir uma boa pega à mama; conhecer os sinais de fome e saciedade do bebê; compreender as expectativas e o tratamento de pequenos problemas na mama/mamilo.
2. Esperam-se o retorno ao peso ao nascer com 12–14 dias de vida e taxa de crescimento contínuo de pelo menos 15 g por dia durante o primeiro mês.
   a. Se o crescimento do neonato for inadequado, após excluir quaisquer distúrbios subjacentes no neonato, a avaliação do aleitamento materno deve incluir a adequação da pega do bebê à mama; presença ou ausência de sinais de lactogênese normal (isto é, plenitude da mama, extravasamento); história patológica pregressa materna (isto é, doenças endócrinas, cirurgia mamária) que possa perturbar a lactação.
   b. Pode-se medir a capacidade do recém-nascido de transferir leite na mama pesando-o antes e depois da mamada, através das seguintes instruções:
      i. Pese o neonato com fralda antes e imediatamente depois (sem trocar a fralda) da mamada
      ii. O ganho ponderal de 1 grama no bebê é igual 1 mL de leite ingerido
   c. Se a transferência de leite for inadequada, pode-se indicar suplementação (de preferência com leite materno ordenhado)

d. A orientação da mãe para extrair seu leite com bomba mecânica após cada mamada permitirá que a estimulação adicional das mamas aumente a produção de leite

IV. MANEJO DE PROBLEMAS DO ALEITAMENTO MATERNO

A. **Mamilos sensíveis e irritados.** A maioria das mães apresenta algum grau de hipersensibilidade mamilar que resulta mais provavelmente de aumento da tensão superficial causado pela sucção do neonato. Uma descrição comum dessa sensibilidade inclui início intenso na pega inicial, com remissão rápida do desconforto quando o fluxo de leite aumenta. A hipersensibilidade mamilar deve diminuir durante as primeiras semanas, até que a mãe não sinta nenhum desconforto durante a amamentação. Lanolina purificada e/ou leite materno ordenhado aplicados em pequenas quantidades aos mamilos após cada mamada podem acelerar esse processo.

B. **Mamilos traumatizados e dolorosos** (podem incluir sangramento, bolhas, rachaduras). O desconforto mamilar associado ao aleitamento materno que não se enquadra no cenário descrito na seção anterior requer atenção imediata para determinar a causa e instituir modalidades terapêuticas apropriadas. As causas possíveis incluem: pega fraca e ineficaz à mama, técnica de sucção imprópria do neonato, remoção do bebê da mama sem primeiro interromper a sucção, distúrbio ou infecção mamilar subjacente (p. ex., micose, eczema). O tratamento compreende: (i) avaliação da posição e da pega do neonato, com correção das técnicas impróprias. Garanta que a mãe é capaz de reproduzir a técnica de posicionamento e sente alívio com a pega corrigida; (ii) diagnóstico de qualquer distúrbio mamilar subjacente e prescrição do tratamento apropriado; (iii) nos casos de traumatismo intenso dos mamilos, pode-se indicar suspensão temporária da amamentação para permitir a resolução. É importante instruir a mãe para manter a lactação com ordenha mecânica/manual até que o aleitamento materno direto seja reiniciado.

C. O **ingurgitamento** geralmente apresenta-se no 3.º–5.º dias após o parto, assinalando o início da produção copiosa de leite, o que resulta em mamas tumefeitas, duras e quentes ao toque. O bebê pode ter dificuldade na pega à mama até que o ingurgitamento se resolva. O tratamento inclui: (i) aplicação de calor úmido à mama alternado com compressas frias a fim de reduzir o edema do tecido mamário; (ii) ordenha manual delicada do leite para amolecer a aréola a fim de facilitar a pega do neonato à mama; (iii) massagem delicada da mama durante a mamada e/ou ordenha do leite; (iv) analgésico leve (paracetamol) ou antiinflamatório (ibuprofeno) para alívio da dor e/ou redução da inflamação.

D. **Ductos obstruídos** em geral apresentam-se como um nódulo palpável ou área da mama que não amolece durante uma mamada ou sessão de ordenha. Pode advir de um sutiã mal ajustado, roupas apertadas e compressivas ou perda ou atraso de uma mamada/ordenha. O tratamento inclui: (i) mamadas ou ordenhas freqüentes, começando pela mama acometida; (ii) aplicação de calor úmido e massagem mamária antes e durante a mamada; (iii) posicionamento do neonato durante a mamada a fim de localizar seu queixo em direção à área afetada, o que permite aplicação máxima de pressão de sucção para facilitar o esvaziamento da mama.

E. **Mastite** é a inflamação e/ou infecção da mama — em geral de apenas uma mama. Os sinais e sintomas abrangem: início rápido de fadiga, dores corporais, cefaléia, febre e eritema e dor de uma área mamária. O tratamento inclui: (i) imediato repouso no leito com a continuação da amamentação; (ii) remoção freqüente e eficiente do leite — uso de bomba mamária elétrica quando necessário; (iii) antibióticos apropriados por período suficiente (10–14 dias); (iv) medidas de conforto para aliviar o desconforto mamário e mal-estar geral (isto é, analgésicos, calor úmido/massagem da mama).

V. SITUAÇÕES ESPECIAIS.

Certos problemas no recém-nascido, na mãe ou em ambos podem indicar estratégias específicas que exigem retardo e/ou modificação da relação normal do aleitamento materno. Sempre que o aleitamento materno é adiado ou suspenso por um período de tempo, a ordenha freqüente das mamas com bomba elétrica é recomendada para garantir a manutenção da lactação.

A. **Problemas no recém-nascido.** A hiperbilirrubinemia não é uma contra-indicação ao aleitamento materno. Deve-se dar atenção especial para garantir que o neonato esteja amamentando eficazmente a fim de aumentar a motilidade intestinal e facilitar a excreção de bilirrubina.

1. As **anomalias congênitas** podem exigir manejo especial.
   a. As anomalias craniofaciais (p. ex., fenda labial/palatina, síndrome de Pierre Robin) constituem desafios à capacidade do neonato de pegar eficazmente a mama. Uma posição modificada e dispositivos especiais (p. ex., obturador, escudo mamilar) podem ser utilizados para obter pega eficaz.
   b. As doenças/defeitos cardíacos podem exigir restrição hídrica do recém-nascido e atenção especial ao ritmo das mamadas para minorar a fadiga durante a alimentação.
   c. A anquiloglossia (língua presa) pode interferir na capacidade do neonato de mamar eficazmente. A incapacidade do neonato de estender a língua sobre a linha gengival inferior e levantá-la para comprimir o tecido mamário subjacente pode comprometer a transferência eficaz de leite. A frenulotomia muitas vezes é o tratamento de escolha.
2. Os **neonatos prematuros** recebem benefícios profundos do aleitamento materno e da ingestão do próprio leite das suas mães. As mães devem ser incentivadas a ordenhar seu leite (veja Ordenha e coleta do leite materno na seção seguinte) — ainda que elas não planejem o aleitamento materno direto — a fim de oferecer aos seus bebês os componentes nutricionais e não-nutricionais especiais do leite humano.

a. Deve-se dar atenção especial aos neonatos pré-termo tardios (35–37 semanas), que freqüentemente recebem alta hospitalar antes da amamentação eficaz se estabelecer. O tratamento deve incluir: (i) ordenha mecânica do leite juntamente com aleitamento materno até que o bebê seja capaz de amamentação eficaz; (ii) medição do peso do neonato antes e depois da mamada para avaliar a adequação da ingestão de leite e determinar a necessidade de suplementação.

b. Para os neonatos prematuros com menos de 35 semanas, as mães devem ser incentivadas a promover o contato pele-a-pele precoce e freqüente e permitir a sucção da mama vazia, para facilitar a estimulação mamilar/volume de leite e a avaliação da alimentação oral do neonato.

B. **Problemas na mãe**

1. As **doenças endócrinas** têm o potencial de afetar a lactação e a produção de leite.

a. As mulheres com diabetes devem ser incentivadas a amamentar e podem observar melhora do seu metabolismo da glicose durante a lactação. Recomenda-se monitoração estreita e precoce para garantir o estabelecimento da lactação e a adequação do crescimento do neonato, em virtude do retardo bem documentado (1 a 2 dias) no início da lactogênese II.

b. Doenças tireóideas não impedem o aleitamento materno, porém, na ausência de tratamento apropriado do distúrbio tireóideo subjacente, produção insuficiente de leite (hipotireoidismo) ou perda ponderal, nervosismo e palpitações cardíacas maternos (hipertireoidismo), podem prejudicar a lactação. Com tratamento farmacológico adequado, a capacidade de amamentar não parece ser afetada.

c. As mulheres com história de cirurgia mamária devem ser capazes de amamentar com sucesso. A avaliação pré-natal deve incluir a documentação do tipo de procedimento (p. ex., mamoplastia redutora, de aumento) e a técnica cirúrgica (submamária, periareolar, transplante do mamilo livre) utilizada a fim de avaliar o nível de acompanhamento indicado no período pós-parto precoce, visando monitorar o progresso do aleitamento materno e a adequação da produção de leite e do crescimento neonatal.

VI. **CUIDADOS E MANIPULAÇÃO DO LEITE MATERNO ORDENHADO.** Quando possível, o aleitamento materno direto propicia o maior benefício à mãe e ao neonato, especialmente em termos do provimento de componentes específicos do leite humano e da interação mãe–bebê. Contudo, quando o aleitamento materno direto não é possível, deve-se incentivar a ordenha do leite materno, com atenção especial às técnicas de ordenha e armazenamento. As mães separadas de seus filhos imediatamente após o parto em decorrência de prematuridade ou enfermidade do recém-nascido devem iniciar a lactação por ordenha mecânica do leite. As técnicas de ordenha e armazenamento do leite influenciam a composição e o conteúdo bacteriano do leite materno.

A. **Ordenha e coleta do leite materno.** As recomendações para início e manutenção da ordenha mecânica do leite para as mães de neonatos hospitalizados que dependem do uso de uma bomba incluem: (i) ordenhar o leite nas primeiras horas após o parto com bomba elétrica hospitalar; (ii) a ordenha freqüente (8 a 10 vezes ao dia) durante as primeiras 2 semanas após o nascimento teoricamente estimula o crescimento alveolar mamário e maximiza a produção em potencial de leite; (iii) ordenha por 10 a 15 minutos por sessão durante os primeiros dias até o início do fluxo de leite aumentado, quando então pode-se modificar o tempo de ordenha por sessão para 1 a 2 minutos além do fluxo constante de leite; (iv) a meta ideal é um volume diário de leite de 800 a 1.000 mL ao fim da segunda semana após o parto.

B. As **diretrizes** para **coleta do leite materno** incluem: (i) instruir as mães a lavar as mãos e escovar embaixo das unhas antes de cada sessão de ordenha; (ii) todo o equipamento de coleta do leite que entrar em contato com a mama e o leite deve ser cuidadosamente limpo antes e depois de cada sessão; (iii) esterilização do equipamento de coleta do leite uma vez ao dia; (iv) coletar o leite em recipientes de vidro ou plástico duro estéreis. Os sacos plásticos não são recomendados para armazenamento do leite de neonatos pré-termo; (v) aposição de rótulo em cada recipiente de leite com as informações de identificação do neonato e data e hora da ordenha.

C. As **diretrizes** para **armazenamento do leite materno** incluem: (i) utilizar leite fresco não refrigerado dentro de 1 hora após a ordenha; (ii) refrigerar o leite imediatamente após a ordenha quando o neonato for alimentado dentro de 48 horas; (iii) congelar o leite quando o neonato não estiver sendo alimentado ou a mãe for incapaz de entregar o leite ao hospital dentro de 24 horas após a ordenha; (iv) na eventualidade de o leite congelado derreter de maneira parcial/total, o leite deve ser fornecido ao bebê ou descartado; não recongelar.

VII. Contra-indicações e distúrbios que **não** contra-indicam o aleitamento materno.

A. Existem algumas contra-indicações ao aleitamento materno ou alimentação com leite materno ordenhado. Os distúrbios clínicos da mãe devem ser avaliados e o tratamento apropriado prescrito a fim de promover a amamentação contínua e/ou interrupção mínima da alimentação, quando possível. A maioria dos medicamentos ingeridos pela mãe alcança o leite materno em certo grau; com poucas exceções, porém, as concentrações da droga são relativamente baixas, e a dose fornecida ao neonato muitas vezes é subclínica.

B. Contra-indicações do aleitamento materno

1. O neonato com **galactosemia** não pode amamentar nem receber leite materno.
2. A mãe com **tuberculose ativa** deve ser isolada do recém-nascido durante o tratamento inicial. Ela pode ordenhar para iniciar e manter seu volume de leite, e quando for considerado seguro que tenha contato com o neonato, ela pode começar o aleitamento.

3. Os Centers for Disease Control recomendam que, nos Estados Unidos, as **mulheres com teste positivo do vírus da imunodeficiência humana (HIV)** devem evitar o aleitamento materno.
4. **Alguns medicamentos maternos** são contra-indicados durante a amamentação. Os clínicos devem manter fontes fidedignas de informações sobre a transferência de drogas para o leite materno (veja o Apêndice C).

C. Distúrbios que **não** contra-indicam o aleitamento materno
1. Mães que são positivas para o antígeno de superfície da hepatite B. Os recém-nascidos devem receber a imunoglobulina anti-hepatite B e a vacina anti-hepatite B para eliminar o risco de transmissão.
2. Não se comprovou a transmissão do vírus da hepatite C durante o aleitamento materno.
3. Em neonatos a termo, os benefícios do aleitamento materno parecem sobrepujar o risco de transmissão pelas mães citomegalovírus (CMV)-positivas. O neonato extremamente pré-termo está sob risco aumentado de aquisição perinatal do CMV. O leite congelado ou a pasteurização pode reduzir o risco de transmissão no leite humano.
4. Mães com febre
5. Mães expostas em baixo nível a agentes químicos ambientais
6. Embora o tabagismo não esteja contra-indicado, as mães devem ser aconselhadas a evitar o fumo no lar e a envidar todos os esforços para abandonar o fumo durante a amamentação.

REFERÊNCIAS ONLINE

The Academy of Breastfeeding Medicine; http://www.bfmed.org.
International Lactation Consultants Association; http://www.ilca.org.
LactMed — drugs and lactation database; http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen? LACT.
La Leche League International; www.lalecheleague.org.

Leituras Sugeridas

American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005; 115(2):496–506.
Hale T. *Medications and mother's milk*, 12th ed. Amarillo: Pharmasoft Medical, 2006.
Hurst NM, Meier PP. Breastfeeding the preterm infant. In: Riordan J, ed. *Breastfeeding and human lactation*. Boston: Jones & Bartlett, 2005:367–408.
Lawrence RA. *Breastfeeding: A guide for the medical profession*, 6th ed. St. Louis: Mosby, 2005.

CONTROLE DA TEMPERATURA

Kimberlee Chatson

12

I. PRODUÇÃO DE CALOR. A termorregulação em adultos é alcançada através das atividades metabólica e muscular (p. ex., tremores). Durante a gravidez, os mecanismos maternos mantêm a temperatura intra-uterina. Após o nascimento, os recém-nascidos devem adaptar-se ao seu ambiente relativamente frio pela produção metabólica de calor porque eles não são capazes de gerar uma resposta de tremor adequada.

Os neonatos a termo têm uma fonte de termogênese na gordura marrom, que é altamente vascularizada e inervada por neurônios simpáticos. Quando eles enfrentam estresse do frio, os níveis de norepinefrina aumentam e atuam no tecido adiposo marrom estimulando a lipólise. A maioria dos ácidos graxos livres (AGL) é reesterificada ou oxidada; ambas as reações produzem calor. A hipoxia ou o bloqueio β-adrenérgico reduz essa resposta.

II. MANUTENÇÃO DA TEMPERATURA

A. Os **neonatos prematuros** têm problemas especiais na manutenção da temperatura que os deixam em desvantagem em comparação com neonatos a termo. Os problemas incluem:

1. Relação área de superfície cutânea/peso mais alta.
2. A pele altamente permeável acarreta maior perda hídrica transepidérmica.
3. Redução da gordura subcutânea, com menos capacidade isolante.
4. Reservas menos desenvolvidas de gordura marrom.
5. Incapacidade de receber calorias suficientes para prover nutrientes para a termogênese e o crescimento.
6. Limitação do consumo de oxigênio em alguns neonatos pré-termo em conseqüência de problemas pulmonares.

B. Estresse do frio. Os neonatos prematuros sujeitos a hipotermia aguda respondem com vasoconstrição periférica, causando metabolismo anaeróbico e acidose metabólica, que pode causar vasoconstrição pulmonar, levando a piora da hipoxemia, do metabolismo anaeróbico e da acidose. A hipoxemia compromete ainda mais a resposta do recém-nascido ao frio. Portanto, os neonatos prematuros estão sob alto risco de hipotermia e suas seqüelas (isto é, hipoglicemia, acidose metabólica, aumento do consumo de oxigênio). O problema mais comum enfrentado por neonatos prematuros é a perda de calor pelo estresse do frio crônico não reconhecido, resultando em consumo excessivo de oxigênio e incapacidade de ganhar peso.

C. A **lesão neonatal pelo frio** ocorre em neonatos de baixo peso ao nascer (BPN) e em neonatos a termo com distúrbios do sistema nervoso central (SNC). É mais freqüente em partos domiciliares, partos de emergência e situações em que se dá atenção inadequada ao ambiente térmico e à perda de calor. Esses bebês podem ter uma cor vermelho-viva em virtude da incapacidade da oxiemoglobina de dissociar-se em temperatura baixa. Pode haver palidez ou cianose central. A pele pode mostrar edema e esclerema. A temperatura central com freqüência está $< 32{,}2°C$. Os sinais podem incluir: (i) hipotensão, (ii) bradicardia, (iii) respiração irregular, superficial e lenta, (iv) atividade reduzida, (v) reflexo de sucção débil, (vi) resposta reduzida a estímulos, (vii) reflexos diminuídos e (viii) distensão abdominal ou vômitos. Há acidose metabólica, hipoglicemia, hipercalemia, azotemia e oligúria. Às vezes há sangramento generalizado, incluindo hemorragia pulmonar. É incerto se o aquecimento deve ser rápido ou lento. O ajuste da temperatura cutânea abdominal para 1°C mais alta que a temperatura central em um aquecedor radiante produzirá reaquecimento lento, e um ajuste para 36,5°C também resultará em reaquecimento lento. Se o recém-nascido estiver hipotenso, deve-se fornecer solução salina a 0,9% (10–20 mL/kg); usa-se o bicarbonato de sódio para corrigir a acidose metabólica. Uma infecção, um sangramento ou uma lesão devem ser avaliados e tratados.

D. Hipertermia é definida como temperatura corporal central elevada, e pode ser causada por ambiente relativamente quente, infecção, desidratação, disfunção do SNC ou medicamentos. A exposição de recém-nascidos à luz solar para tratar a hiperbilirrubinemia é perigosa e pode acarretar hipertermia significativa.

Se a temperatura ambiente for a causa da hipertermia, o tronco e os membros têm a mesma temperatura e o neonato parece vasodilatado. Em contrapartida, os neonatos com sepse muitas vezes estão vasoconstritos e os membros são 2 a 3°C mais frios que o tronco.

III. MECANISMOS DE PERDA DE CALOR

A. Radiação. O calor dissipa-se do neonato para um objeto mais frio no ambiente.

B. Convecção. O calor é perdido da pele para o ar em movimento. A quantidade perdida depende da velocidade e da temperatura do ar.

QUADRO 12.1 Ambientes Térmicos Neutros

Idade e peso	Temperatura*	
	No início (°C)	Faixa (°C)
0–6 h		
Abaixo de 1.200 g	35,0	34,0–35,4
1.200–1.500 g	34,1	33,9–34,4
1.501–2.500 g	33,4	32,8–33,8
Acima de 2.500 g (e > 36 semanas de gestação)	32,9	32,0–33,8
6–12 h		
Abaixo de 1.200 g	35,0	34,0–35,4
1.200–1.500 g	34,0	33,5–34,4
1.501–2.500 g	33,1	32,2–33,8
Acima de 2.500 g (e > 36 semanas de gestação)	32,8	31,4–33,8
12–24 h		
Abaixo de 1.200 g	34,0	34,0–35,4
1.200–1.500 g	33,8	33,3–34,3
1.501–2.500 g	32,8	31,8–33,8
Acima de 2.500 g (e > 36 semanas de gestação)	32,4	31,0–33,7
24–36 h		
Abaixo de 1.200 g	34,0	34,0–35,0
1.200–1.500 g	33,6	33,1–34,2
1.501–2.500 g	32,6	31,6–33,6
Acima de 2.500 g (e > 36 semanas de gestação)	32,1	30,7–33,5
36–48 h		
Abaixo de 1.200 g	34,0	34,0–35,0
1.200–1.500 g	33,5	33,0–34,1
1.501–2.500 g	32,5	31,4–33,5
Acima de 2.500 g (e > 36 semanas de gestação)	31,9	30,5–33,3
48–72 h		
Abaixo de 1.200 g	34,0	34,0–35,0
1.200–1.500 g	33,5	33,0–34,0
1.501–2.500 g	32,3	31,2–33,4
Acima de 2.500 g (e > 36 semanas de gestação)	31,7	30,1–33,2
72–96 h		
Abaixo de 1.200 g	34,0	34,0–35,0
1.200–1.500 g	33,5	33,0–34,0
1.501–2.500 g	32,2	31,1–33,2
Acima de 2.500 g (e > 36 semanas de gestação)	31,3	29,8–32,8
4–12 d		
Abaixo de 1.500 g	33,5	33,0–34,0
1.501–2.500 g	32,1	31,0–33,2
Acima de 2.500 g (e > 36 semanas de gestação)	–	–
4–5 d	31,0	29,5–32,6
5–6 d	30,9	29,4–32,3
6–8 d	30,6	29,0–32,2
8–10 d	30,3	29,0–31,8
10–12 d	30,1	29,0–31,4
12–14 d		
Abaixo de 1.500 g	33,5	32,6–34,0
1.501–2.500 g	32,1	31,0–33,2
Acima de 2.500 g (e > 36 semanas de gestação)	29,8	29,0–30,8

(*continua*)

QUADRO 12.1 (*Continuação*)

Idade e peso	Temperatura*	
	No início (°C)	Faixa (°C)
2–3 semanas		
Abaixo de 1.500 g	33,1	32,2–34,0
1.501–2.500 g	31,7	30,5–33,0
3–4 semanas		
Abaixo de 1.500 g	32,6	31,6–33,6
1.501–2.500 g	31,4	30,0–32,7
4–5 semanas		
Abaixo de 1.500 g	32,0	31,2–33,0
1.501–2.500 g	30,9	29,5–35,2
5–6 semanas		
Abaixo de 1.500 g	31,4	30,6–32,3
1.501–2.500 g	30,4	29,0–31,8

*Em termos gerais, os menores neonatos em cada grupo de peso necessitam de temperatura no segmento mais alto da faixa térmica. Dentro de cada faixa etária, os neonatos mais jovens precisam de temperaturas mais altas.
Fonte: Klaus M, Fanaroff A. The physical environment. In: *Care of the high risk neonate*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.

C. **Evaporação.** O grau de perda depende principalmente da velocidade e da umidade relativa do ar. Recém-nascidos molhados na sala de parto são especialmente suscetíveis à perda de calor evaporativa.

D. **Condução.** Este é um mecanismo leve de perda de calor que ocorre do neonato para a superfície sobre a qual ele repousa.

IV. **AMBIENTES TÉRMICOS NEUTROS** minoram a perda de calor. Condições termoneutras existem quando a produção de calor (medida pelo consumo de oxigênio) é mínima e a temperatura central está dentro da faixa normal (veja o Quadro 12.1).

V. MEDIDAS PARA PREVENIR PERDA DE CALOR

A. Recém-nascido sadio

1. Os recém-nascidos devem ser secos e envoltos em um campo aquecido após o nascimento.
2. O exame físico na sala de parto deve ser realizado com o neonato sob aquecedor radiante. Durante exames prolongados, deve-se utilizar uma sonda cutânea com servocontrole para manter a temperatura cutânea em 36,5°C.
3. Um gorro é bastante útil para prevenir perda de calor significativa através do couro cabeludo.
4. Se a temperatura estiver estável e o ambiente frio, pode-se colocar o neonato em um berço com cobertores.

B. Recém-nascido enfermo

1. O neonato deve ser seco.
2. Deve-se usar incubadora aquecida durante o transporte.
3. Deve-se utilizar aquecedor radiante durante procedimentos.
4. Os neonatos enfermos ou prematuros precisam de um ambiente termoneutro para minorar o dispêndio energético; a incubadora deve ser mantida em temperatura apropriada sob modo aéreo (Quadro 12.1) se uma sonda cutânea não puder ser empregada em virtude da lesão em potencial da pele em neonatos prematuros pequenos. Como alternativa, pode-se usar o modo cutâneo ou servocontrole, de modo que o termostato interno da incubadora responda a alterações na temperatura cutânea do neonato para garantir uma temperatura normal apesar de qualquer flutuação ambiental.
5. Mostrou-se que a umidificação das incubadoras reduz a perda de calor evaporativa e a perda hídrica insensível. Os riscos e as preocupações com possível contaminação bacteriana foram resolvidos nos desenhos das incubadoras modernas, que incluem dispositivos de aquecimento que elevam a temperatura da água a níveis que destroem a maioria dos microrganismos. Ademais, a água transforma-se em vapor gasoso e não em névoa, eliminando as gotículas de água transmitidas pelo ar como meio para infecção.
6. Os leitos com aquecedor aberto servocontrolado podem ser usados para neonatos muito enfermos quando o acesso é importante. O uso de uma tenda feita de plástico é eficaz na prevenção da perda de calor por convecção e da perda hídrica insensível (veja o Cap. 9).

7. As incubadoras de paredes duplas limitam a perda de calor por radiação e também reduzem as perdas convectivas e evaporativas.
8. A tecnologia atual inclui o desenvolvimento de dispositivos híbridos, como a Versalet Incuwarmer (Hill-Rom Air-Shields) e a Giraffe Omnibed (Ohmeda Medical). Eles oferecem as características combinadas do leito com aquecedor radiante tradicional e da incubadora em um só equipamento. Isso permite a conversão sem sobressaltos entre os modos, o que minora o estresse térmico e permite pronto acesso ao recém-nascido durante procedimentos de rotina e de emergência.
9. Os neonatos prematuros em condição relativamente estável podem ser vestidos com roupa e gorro e cobertos com lençol. Tentamos instituir isso tão logo possível, mesmo que o neonato esteja sob respirador. A freqüência cardíaca e a respiração devem ser monitoradas continuamente, pois a roupa limita a observação.

VI. PERIGOS DOS MÉTODOS DE CONTROLE DA TEMPERATURA

A. Hipertermia. Um aquecedor servocontrolado pode gerar calor em excesso, causando hipertermia intensa se a sonda se desprender da pele do recém-nascido. Os alarmes de temperatura estão sujeitos a falhas mecânicas.

B. Infecções não detectadas. O servocontrole da temperatura pode ocultar hipotermia ou hipertermia associada a infecções. O registro das temperaturas ambiente e central, além da observação para outros sinais de sepse, ajuda a detectar o problema.

C. Depleção do volume. Os aquecedores radiantes podem aumentar a perda hídrica insensível. O peso corporal e as entradas e eliminações devem ser monitorados estreitamente em neonatos assistidos sob aquecedores radiantes.

Leituras Sugeridas

Klaus MA, Martin RJ, Fanaroff AA, eds. The physical environment. In: *Care of the high risk neonate*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.

Sherman T. Optimizing the neonatal thermal environment. *Neonatal Netw* 2006; 25(4):251–258.

Sinclair JC. Servo-control for maintaining abdominal skin temperature at 36°C in low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD001074.

TRANSPORTE NEONATAL

Robert M. Insoft

13

I. INDICAÇÕES

A. O transporte inter-hospitalar deve ser considerado caso o pessoal ou os recursos médicos necessários para assistir um recém-nascido de alto risco não estejam disponíveis no hospital que atualmente presta assistência. Idealmente, a mulher grávida deve ser transferida antes do parto para um centro perinatal especializado, capaz de assistir a mãe e o seu recém-nascido, quando um problema é conhecido ou surge no início do trabalho de parto. Se um recém-nascido de alto risco vier à luz em hospital sem serviços avançados, uma equipe médica treinada para realizar a estabilização inicial deve estar disponível.

B. A transferência para o centro terciário neonatal regional deve ser programada para depois da estabilização inicial. A equipe médica do hospital de origem deve contactar o serviço de transporte da sua unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) conveniada a fim de providenciar a transferência e acordar um plano terapêutico para otimizar a assistência do paciente antes da chegada da equipe de transporte ao hospital de origem.

C. Os **critérios para transferência neonatal** dependem da capacidade do hospital de origem, definida pela declaração da Academia Americana de Pediatria sobre os níveis de assistência neonatal e classificada segundo as diretrizes de saúde pública municipais e estaduais. Os distúrbios que exigem transferência para um centro dotado de terapia intensiva neonatal incluem:

1. Prematuridade e/ou peso ao nascer < 1.500 g.
2. Idade gestacional < 32 semanas.
3. Dificuldade respiratória exigindo suporte ventilatório (pressão positiva contínua nas vias respiratórias [CPAP], ventilação).
4. Crises epilépticas.
5. Anomalias congênitas e/ou erros inatos do metabolismo.
6. Cardiopatia congênita ou arritmias cardíacas exigindo serviços cardiológicos.
7. Lesão hipóxico-isquêmica grave.
8. Outros distúrbios que demandam parecer da neonatologia e a consideração de transferência.
   a. Hiperbilirrubinemia grave, possivelmente exigindo exsanguineotransfusão.
   b. Recém-nascido de mãe diabética.
   c. Restrição grave do crescimento intra-uterino.
   d. Peso ao nascer entre 1.500 e 2.000 g e idade gestacional entre 32 e 36 semanas.
   e. Procedimentos indisponíveis no hospital de origem.

II. ORGANIZAÇÃO DOS SERVIÇOS DE TRANSPORTE

A. Todos os hospitais com serviços de maternidade estabelecidos e serviços neonatais do nível I ou II devem ter **convênios** com centros perinatais regionais que estabeleçam critérios para pareceres perinatais e transferência neonatal.

B. A equipe de transporte da UTIN regional deve ter um **diretor médico** nomeado. Neonatologistas devem monitorar os protocolos e os procedimentos realizados pela equipe.

C. As **equipes de transporte** consistem em uma combinação de pelo menos dois ou três profissionais treinados. Os membros da equipe podem ser enfermeiros práticos avançados, enfermeiros neonatais, fisioterapeutas respiratórios e médicos. Residentes no último ano do programa de pediatria e aqueles no programa de neonatologia constituem o componente médico de algumas equipes. As habilidades dos membros da equipe devem ser avaliadas e providências tomadas para que haja apoio e supervisão. Todo transporte deve ser supervisionado por um médico responsável, que pode ser o neonatologista de plantão na UTIN.

D. Os **meios de transporte** incluem ambulância, avião ou helicóptero, dependendo da distância, gravidade e geografia. Alguns hospitais possuem, mantêm e asseguram ambulâncias ou helicópteros. Outros hospitais contratam serviços comerciais de ambulância ou transporte aéreo que possam acomodar uma incubadora de transporte e equipamento apropriado.

E. **Equipamento.** A equipe deve ser autônoma em termos de equipamento, medicamentos e outros suprimentos. Bandejas especialmente concebidas para transporte neonatal são comercializadas. Essas bandejas ou outros recipientes devem estar sob a guarda dos membros da equipe de transporte. O peso das bandejas armazenadas deve ser documentado para o transporte aéreo (veja os Quadros 13.1–13.3).

F. **Questões legais.** O processo de transporte pode suscitar questões legais, que variam de estado para estado. Revemos periodicamente todos os procedimentos rotineiros e formulários de documentação com o

QUADRO 13.1 Equipamento da Equipe de Transporte

Incubadora de transporte equipada com monitores da freqüência cardíaca, pressões vasculares, saturação de oxigênio, temperatura
Dispositivo de aspiração
Bombas infusoras
Colchão preenchido com gel
Adaptadores para conexão em tomadas em hospitais e veículos
Equipamento para vias respiratórias
Ambu com manômetro
Laringoscópios com lâminas n.os 0 e 1
Pinça de Magill
Bandeja de instrumentos para drenos de tórax e cateteres vasculares
Estetoscópio
Tanques de oxigênio e oxigênio-ar comprimido, ar comprimido, calor, luz e fonte de energia elétrica

advogado do hospital, e, quando ocorrem problemas, garantimos à equipe acesso telefônico a um advogado para obter orientação.

G. **Seguro de responsabilidade civil profissional** é essencial para todos os membros da equipe. Os hospitais terciários devem decidir se o transporte é considerado uma atividade extra-hospitalar ou intra-hospitalar ampliada, pois essa decisão interfere na cobertura necessária.

H. Os **regulamentos para transportadoras** variam de um estado para outro e podem entrar em conflito com os objetivos do transporte. Por exemplo, alguns estados exigem que uma ambulância pare no local de um acidente desassistido até que uma segunda ambulância chegue. Se essa questão for relevante, deve-se discuti-la com o diretor médico da transportadora.

III. RESPONSABILIDADES DO HOSPITAL DE ORIGEM

A. **Documentação.** Um resumo completo da evolução do paciente deve estar pronto no momento da transferência. A equipe do hospital de origem deve obter o consentimento inicial para transporte e documentá-lo

QUADRO 13.2 Suprimentos Utilizados por Equipes de Transporte

Agulhas: calibres 18, 20 e 26
Agulhas *butterfly*: calibres 23 e 25
Álcool
Avental estéril
Betadine*
Cateteres de aspiração: n.os 6, 8 e 10 e fixadores
Cateteres intravenosos: calibres 22 e 24
Cateteres umbilicais: n.os 3,5 e 5 (luz dupla)
Conectores em T
Drenos de tórax: n.os 10 e 12 e conectores
Eletrodos e transdutores de monitores
Equipo para acesso intravenoso
Esparadrapo
Estilete
Fitas de imersão para exame de urina
Frascos de hemocultura
Gaze em pacotes
Gaze Xeroform*
Lâminas de bisturi n.º 11
Luvas estéreis e de exame
Manguito de pressão arterial
Máscara facial para neonatos a termo e prematuros
Material de sutura (seda 3–0, 4–0, em agulha curva)
Pilhas
Pinça de Kelly
Pomada lubrificante
Prancheta com formulários de dados do transporte, formulários de permissão, notas de evolução e livretos para os pais
Sacos coletores de urina
Seringas: 1, 3, 10, 50 mL
Sonda nasogástrica de Replogle
Sondas alimentares n.os 5 e 8
Talas para fixar o braço
Termômetro
Tintura de benjoim
Tubos de cultura
Tubos endotraqueais: 2,5; 3; 3,5; 4 mm
Tubos para coleta de sangue
Tubulação de oxigênio
Válvulas de fechamento de soro
Válvulas de Heimlich
Vias respiratórias

*Itens com nomes comerciais.

QUADRO 13.3 Medicamentos Usados no Transporte

Adenosina	Fentanil
Água injetável estéril	Furosemida
Albumina a 5%	Gentamicina
Ampicilina	Gluconato de cálcio
Atropina	Heparina
Bicarbonato de sódio	Lidocaína
Cálcio	Midazolam
Cloreto de potássio	Morfina
Dexametasona	Naloxona
Difenilidantoína	Pancurônio
Digoxina	Prostaglandina E_1 (refrigerada)
Dobutamina	Solução glicosada a 10%
Dopamina	Solução glicosada a 50%
Epinefrina	Solução oral com sacarose
Eritromicina – pomada oftálmica	Solução salina a 0,9%
Fenobarbital	Vitamina K_1

no prontuário médico do paciente. Qualquer risco de doenças contagiosas para o paciente deve ser revelado ao hospital terciário. Recomendamos que um pediatra sênior permaneça assistindo o paciente até que ele deixe o hospital de origem com a equipe de transporte.

B. Caso se saiba antes da transferência que o paciente necessitará de um serviço clínico e/ou cirúrgico especializado (p. ex., surfactante, óxido nítrico, cirurgia, oxigenação por membrana extracorpórea [ECMO]), o hospital de origem e a equipe de transporte devem certificar-se de que o serviço está disponível no centro de referência. Do contrário, devem-se procurar por centros terciários alternativos para aquele paciente.

C. A rapidez da transferência jamais deve ganhar prioridade sobre a garantia do nível correto de equipe de transporte e recursos no hospital de referência para um neonato criticamente enfermo.

IV. RESPONSABILIDADES DA EQUIPE DE TRANSPORTE

A. O centro de referência deve contar com uma equipe de profissionais treinados e equipamento apropriado.

B. O médico responsável ou neonatologista de plantão deve discutir o estado do paciente e as intervenções em potencial com os membros da equipe antes da partida. As recomendações devem enfatizar a estabilização respiratória, a cardiovascular e a metabólica. As intervenções acerca do manejo das vias respiratórias e do acesso vascular devem ser específicas. Todas as recomendações devem ser documentadas.

C. A equipe deve obter consentimento para transferência bem como para quaisquer outros procedimentos previstos ao chegar na UTIN.

D. Os membros da equipe devem se apresentar de maneira clara e educada à equipe do hospital de origem e aos familiares do paciente. Cada membro deve portar identificação apropriada com foto.

E. As informações sobre transferência do paciente devem ser claras, e deve haver consenso sobre em que momento a equipe de transporte assume a responsabilidade pela assistência.

F. A equipe deve trabalhar cordialmente com os profissionais do hospital de origem e ser objetiva na sua avaliação e estabilização. A equipe do hospital de origem deve ser incluída na assistência tanto quanto for apropriado.

G. O médico que solicitou a transferência e o pediatra do recém-nascido devem ser identificados e seus nomes, documentados.

H. Os pais devem ter a oportunidade de ver seu bebê antes de a equipe deixar o hospital de origem. Realizamos fotos instantâneas, que são fornecidas aos pais.

I. As normas da equipe acerca da possibilidade de os pais acompanharem o neonato durante o transporte devem ser revistas com a família. A equipe deve ter normas sobre a presença dos pais durante o transporte terrestre ou aéreo. Permitimos que um dos pais siga com o paciente, desde que todos os membros da equipe concordem que o genitor não interferirá na assistência médica.

J. A equipe deve telefonar para o hospital de origem após a conclusão do transporte e transmitir informações pertinentes do acompanhamento, porém respeitando o direito a sigilo do paciente e sua família.

K. Deve-se oferecer educação continuada aos profissionais do hospital de origem. As oportunidades podem ser na forma de conferências sobre transporte, palestras clínicas e revisões de casos.

V. MANEJO CLÍNICO ANTES DO TRANSPORTE

A. O centro terciário deve acionar sua equipe de transporte tão logo possível. Enquanto a equipe de transporte está a caminho, o neonatologista responsável deve discutir estratégias terapêuticas adicionais com a equipe do hospital de origem.

B. Os profissionais do hospital de origem devem estabilizar o paciente em consonância com as recomendações do médico responsável pelo transporte ou do neonatologista. Enquanto aguarda a equipe de transporte, o pessoal do hospital de origem deve realizar as seguintes funções:

1. Manter as vias respiratórias, oxigenação e estabilidade térmica.
2. Normalizar déficits circulatórios.
3. Manter níveis adequados de glicemia.
4. Obter acesso venoso umbilical, se apropriado.
5. Obter acesso arterial umbilical, se apropriado.
6. Coletar culturas apropriadas e fornecer as primeiras doses de antibióticos.
7. Inserir sonda nasogástrica e descomprimir o estômago.
8. Realizar uma radiografia de tórax recente e outros exames pertinentes disponíveis.
9. Solicitar aos pais consentimento inicial para transporte.
10. Maximizar a chance de os pais estarem junto do recém-nascido.
11. Obter cópias dos prontuários obstétrico e neonatal para a equipe de transporte.

VI. RETORNO À UTIN. Se o paciente tiver sido estabilizado, a maioria das viagens de volta ocorre sem intercorrências. A observação direta e contínua do neonato é uma das formas mais importantes de monitoração. Durante o transporte, o benefício de manipular o paciente e medir os sinais vitais deve ser ponderado contra a possibilidade de extubação acidental ou perda de temperatura associada à abertura da incubadora de transporte. Preparamos antecipadamente todos os medicamentos e soluções intravenosas que poderão ser necessários durante o transporte. As equipes devem utilizar telefones celulares ou rádios diretos para manter contato com a UTIN e buscar orientação acerca de eventos inesperados.

VII. CHEGADA NA UTIN

A. A equipe deve fornecer aos profissionais da UTIN informações clínicas completas e cópias de prontuários, consentimentos e radiografias.

B. Um membro da equipe deve telefonar aos pais para dizer-lhes que a criança chegou com segurança.

C. Todos os medicamentos do transporte devem ser rearmazenados imediatamente e todo o equipamento verificado e guardado para transportes subseqüentes.

D. Um membro da equipe deve telefonar para o médico que solicitou a transferência e o pediatra do recém-nascido a fim de informá-los sobre o estado do paciente e quem se comunicará com eles subseqüentemente.

E. A documentação de garantia de qualidade utilizada para monitorar as atividades de transporte deve ser preenchida imediatamente, e o diretor médico da equipe, notificado de quaisquer questões que exijam acompanhamento.

VIII. DISTÚRBIOS CLÍNICOS E TRATAMENTOS ESPECIAIS

A. A maioria dos neonatos com **hérnia diafragmática congênita** (HDC) necessita de intubação imediata e ventilação mecânica. A introdução de uma sonda nasogástrica previne distensão gasosa das vísceras herniadas durante o suporte respiratório.

B. Quando **cardiopatia congênita cianótica** é um diagnóstico possível, a prostaglandina E_1 (PGE_1) deve estar disponível durante o transporte. Idealmente, o tratamento deve ser instituído no hospital de origem e administrado através de cateter venoso central, como um cateter venoso umbilical. Apnéia, hipotermia e hipotensão são efeitos colaterais comuns da PGE_1. Intubação endotraqueal geralmente é conveniente para o transporte de um recém-nascido sob infusão de PGE_1.

C. A **anemia** pode advir de uma variedade de distúrbios, incluindo hemorragia fetomaterna, descolamento prematuro da placenta, hidropisia fetal e transfusão fetofetal. Uma perda sangüínea aguda pode não refletir-se em queda do hematócrito por várias horas, mas pode ser sugerida pela história e apresentação clínica. Em tais casos, o hospital de origem deve realizar prova cruzada do sangue enquanto a equipe de transporte está a caminho. Os recém-nascidos em necessidade urgente de transfusão podem receber concentrado de hemácias tipo O negativo sem prova cruzada, até que sangue compatível esteja disponível.

D. Defeitos na parede abdominal. A gastrosquise e a onfalocele são tratadas pela inserção de sonda nasogástrica e envolvimento do conteúdo abdominal exposto em gaze estéril, aquecida e embebida em solução salina (não aderente). Utilizamos um envoltório externo com saco plástico ou cobertura plástica para reduzir as perdas hídricas insensíveis e térmicas.

E. Fístula traqueoesofágica e atresia esofágica. Deve-se inserir delicadamente na bolsa esofágica uma sonda do tipo Replogle (de coleta), a fim de reduzir o risco de aspiração. Deve-se evitar, se possível, a ventilação com pressão positiva para não ocorrer distensão excessiva do trato gastrintestinal (GI).

F. Os **defeitos do tubo neural** devem ser envoltos em gaze estéril, aquecida e embebida em solução salina (não aderente) com fins de proteção e redução das perdas térmica e hídrica, bem como prevenção da contaminação com fezes.

G. Os neonatos prematuros com síndrome de desconforto respiratório (SDR) e aqueles com outros distúrbios podem precisar da **administração de surfactante.** A equipe de transporte deve consultar o médico responsável antes da administração de surfactante, e a consulta deve ser documentada. Após a administração, esperamos no mínimo 30 minutos antes de deslocar o recém-nascido para a incubadora de transporte. Isso concede tempo para observação direta e alterações ventilatórias iniciais, minorando, desse modo, o risco de morbidade como obstrução do tubo endotraqueal ou pneumotórax por alterações abruptas na complacência.

QUADRO 13.4 **Fio_2 Necessária para Manter Pao_2 Constante em Altitudes Crescentes**

	Fio_2 à altitude (m) de									
Nível do mar	**600**	**1.200**	**1.800**	**2.400**	**3.000**	**3.600**	**4.200**	**4.800**	**5.400**	**6.000**
0,21	0,23	0,24	0,27	0,29	0,29	0,34	0,37	0,41	0,45	0,49
0,03	0,32	0,35	0,38	0,41	0,45	0,49	0,53	0,59	0,64	0,71
0,04	0,43	0,47	0,51	0,55	0,60	0,65	0,71	0,78	0,85	0,94
0,50	0,54	0,58	0,63	0,69	0,75	0,81	0,89	0,98	–	–
0,60	0,65	0,70	0,76	0,83	0,99	0,98	–	–	–	–
0,70	0,76	0,82	0,89	0,96	–	–	–	–	–	–
0,80	0,86	0,94	–	–	–	–	–	–	–	–
0,90	0,97	–	–	–	–	–	–	–	–	–
1,00	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Fio_2 = concentração fracionada de oxigênio inspirado; Pao_2 = tensão arterial de oxigênio.

IX. TRANSPORTE AÉREO

A. Alterações na pressão barométrica. A pressão barométrica diminui à medida que a altitude aumenta, levando à diminuição da tensão de oxigênio. Isso é importante até mesmo em aeronaves pressurizadas, porque a pressão geralmente é mantida em um nível igual a 2.400 a 3.000 metros acima do nível do mar. A fim de corrigir isso, deve-se elevar a Fio_2 para obter Pao_2 adequada. A saturação de oxigênio deve ser monitorada continuamente e, quando necessário, a Fio_2 ajustada. Se a monitoração da saturação de oxigênio não estiver disponível, pode-se estimar a Pao_2 através da equação dos gases alveolares. O Quadro 13.4 mostra os valores da Fio_2 necessários para manter a Pao_2 constante em qualquer altitude.

B. Expansão dos gases. À medida que a pressão barométrica diminui com o aumento da altitude, os gases retidos em espaços fechados se expandem. Até mesmo um pequeno pneumotórax ou a distensão gasosa normal do trato GI pode acarretar deterioração clínica, e deve ser drenada ou liberada por sonda nasogástrica antes do transporte aéreo.

X. ÓXIDO NÍTRICO DURANTE O TRANSPORTE

A. O óxido nítrico inalante (NOi) reduz a necessidade de ECMO em neonatos a termo ou quase a termo criticamente enfermos com hipertensão pulmonar e insuficiência respiratória hipoxêmica. Em alguns casos (p. ex., tempo de transporte previsto prolongado ou deterioração rápida do paciente), pode ser apropriado começar o tratamento com NOi durante o transporte. Nos pacientes que já estão recebendo NOi, o tratamento deve ser continuado se for necessário transferi-los para um centro de ECMO.

B. Toda equipe de transporte deve criar protocolos acerca do uso de NOi. O protocolo deve ser aceitável para todos os provedores de serviços de ambulância e de transporte aéreo e para a equipe do hospital de origem.

C. Um fisioterapeuta respiratório neonatal qualificado ou outro membro da equipe devidamente treinado deve ser responsável pela administração de NOi, incluindo o manejo do equipamento necessário. A instituição do NOi no hospital de origem ou durante o transporte deve ser realizada com a supervisão do médico ou neonatologista responsável pelo transporte.

D. Se possível, documentamos a presença de hipertensão pulmonar por ecocardiograma ou de uma diferença entre a saturação de oxigênio pré- e pós-canal arterial antes de iniciar o tratamento com NOi (veja o Cap. 24F). O óxido nítrico não deve ser utilizado em recém-nascidos diagnosticados ou fortemente suspeitos de terem certas cardiopatias congênitas.

Leitura Sugerida

Woodward A, Insoft R, Kleinman M, eds. *Guidelines for air and ground transport of neonatal and pediatric patients*, 3rd ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2007.

ASSISTÊNCIA FAVORÁVEL AO DESENVOLVIMENTO

Sandra L. Harmon e Beth M. McManus

14

I. INTRODUÇÃO. A incidência de atrasos e deficiências cognitivas, neuromotoras, sensoriais e alimentares é significativamente mais alta em recém-nascidos pré-termo em comparação com crianças sadias nascidas a termo (1–7). Nosso desafio como assistentes neonatais é promover uma cultura que respeite a individualidade dos recém-nascidos prematuros e otimize a assistência e o ambiente no qual a assistência médica é prestada a essa população frágil e vulnerável em termos do seu neurodesenvolvimento. A assistência favorável ao desenvolvimento (AFD) dá conta desse desafio. O trabalho pioneiro de Als e outros (8–10) proporcionou uma maior compreensão do desenvolvimento cerebral e neurocomportamento e da importância da AFD individualizada para promover ambos. A implementação dos princípios da AFD focada na família na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) está associada a melhores desfechos do neurodesenvolvimento na população de neonatos pré-termo (11,12) e promove o processo de adaptação da família (13).

II. AVALIAÇÃO DO NEUROCOMPORTAMENTO. Os especialistas em desenvolvimento neonatal realizam uma avaliação neurocomportamental para identificar o nível de organização comportamental e a regulação de estado do neonato, analisar o tônus muscular e os padrões de movimento e avaliar a estabilidade autonômica (14,15). A identificação precisa das respostas de estresse e dos comportamentos auto-reguladores em repouso e durante a assistência de rotina e procedimentos facilita a criação e a modificação dos planos de assistência para promover o neurodesenvolvimento de recém-nascidos.

A. Respostas de estresse. O comportamento autonômico, motor e organizacional do estado e os sinais de atenção/interação de estresse combinam-se para fornecer um perfil básico da tolerância geral do neonato a diversos estímulos. Os sinais autonômicos de estresse incluem alterações na cor, na freqüência cardíaca e nos padrões respiratórios, bem como alterações viscerais como engasgo, soluços, vômitos e defecação. Os sinais de estresse motores incluem caretas, boca aberta, espasmos, hiperextensão dos membros, extensão dos dedos, arqueamento do dorso, movimentos abruptos e hiper ou hipotonia generalizada. As alterações do estado sugestivas de estresse compreendem transições rápidas do estado, estados de sono difusos, irritabilidade e letargia. Mudanças na atenção ou disponibilidade interativa de neonatos pré-termo, exibida por cobertura dos olhos/face, aversão ao olhar, sobrancelhas franzidas e fácies hiperalerta ou aflita, representam sinais de estresse em recém-nascidos prematuros (14,15).

B. Comportamento auto-regulador. Os neonatos pré-termo produzem uma série de comportamentos de autoconsolação que facilitam suas respostas de convívio com o estresse. Tais comportamentos costumam incluir contenção das mãos ou dos pés, sucção, aproximação das mãos à face, posição fletida, arrulhos e preensão de lençóis ou das próprias partes corporais (14,15).

III. AMBIENTE EXTRA-UTERINO FAVORÁVEL AO DESENVOLVIMENTO. A exposição de neonatos pré-termo ao ambiente extra-uterino durante um período de rápido crescimento cerebral pode prejudicar os desfechos do neurodesenvolvimento (11). O objetivo da AFD é minorar a distância entre o útero materno e o ambiente de alta tecnologia da UTIN (8,16). Os profissionais neonatais podem diminuir os desfechos negativos oferecendo um ambiente extra-uterino modificado, concebido para promover o desenvolvimento neurológico e sensorial.

A. Estruturação do ambiente físico. Níveis de ruído aumentados na UTIN estão associados a estresse fisiológico e instabilidade autonômica do recém-nascido (17). Portanto, a Academia Americana de Pediatria (AAP) recomenda que os níveis de ruído na UTIN não devam exceder 50 decibéis da curva A (dBA) (18). A instalação de paredes e tetos absorventes de som e cortinas individuais e a implementação de um programa de AFD, incluindo o manejo de ruídos (cuidado ao abrir e fechar portinholas de incubadoras, não colocar objetos nem escrever em cima das incubadoras e reduzir o número de lixeiras de metal e a água corrente próximo a incubadoras), estão associadas a redução significativa dos níveis de ruídos ambientais nocivos (17). A relação entre a luz ambiente e o neurodesenvolvimento é menos clara. A iluminação reduzida (isto é, cobertura escura para a incubadora e proteção ocular durante a fototerapia) parece estar associada a maior estabilidade autonômica e abertura ocular mais freqüente entre neonatos pré-termo (19). A redução da luz na UTIN não parece afetar a incidência ou progressão de retinopatia da prematuridade (20) ou o potencial evocado por padrões medido durante a lactância e nos primeiros anos de vida (17). Contudo, a luz reduzida está associada a diminuição do ruído e da manipulação de neonatos, o que pode trazer benefícios ao desenvolvimento. Assim, as Diretrizes de Assistência Perinatal de 1992 da AAP sugerem parâmetros de iluminação de 650 lux para observação e 1.080 lux para procedimentos (21,22). Ademais, durante procedimentos, os olhos do recém-nascido devem ser protegidos da luz direta por meio de tampões.

IV. PRÁTICAS DE ASSISTÊNCIA NEONATAL DIRETA FAVORÁVEIS AO DESENVOLVIMENTO. Os especialistas em desenvolvimento concebem planos de assistência que satisfaçam as necessidades médicas e de desenvolvimento do recém-nascido pré-termo. Isso compreende um esforço coordenado da equipe primária para agrupar os cuidados e as intervenções em relação ao estado de vigília, ciclos de sono e visitas de familiares do neonato. O objetivo é maximizar o repouso, minorar o estresse e otimizar a resolução e o crescimento.

A. Posição. Os objetivos do posicionamento de recém-nascidos pré-termo são facilitar a manutenção de uma posição fletida dos membros na linha média, melhorar a respiração e reduzir o estresse fisiológico. O uso de "materiais para aninhar" como pele de ovelha, almofadas macias e dispositivos comercializados, bem como a contenção com cueiros, ajuda o neonato a manter uma postura delicadamente fletida (isto é, reduz a abdução dos membros inferiores, retração escapular e hiperextensão cervical prevalentes na população pré-termo) (22). Ademais, a "contenção" efetiva reduz a atividade motora excessiva e o desconforto comportamental em neonatos pré-termo (23).

B. Alimentação. A alimentação oral é uma tarefa complexa para o recém-nascido pré-termo que requer maturação fisiológica, coordenação da mecânica sucção-deglutição-respiração e o desenvolvimento de habilidades motoras orais (24–26). A progressão para refeições orais depende sobremodo de elementos da AFD e ocorre de maneira previsível em diversas fases. A fase pré-sucção não-nutritiva (SNN) caracteriza-se por sucção débil e estabilidade motora, autonômica e reguladora de estado fraca; a SNN caracteriza-se por padrões de sucção mais adequados e deve ser incentivada durante a alimentação por gavagem; e a sucção nutritiva, que começa tipicamente com 33 semanas, evolui de ingestão oral mínima a plena à medida que a estabilidade autonômica e a coordenação motora oral aumentam. As estratégias para promover a progressão bem-sucedida ao longo dessas fases incluem a identificação e a atenuação dos sinais de estresse fisiológico, modificação do ambiente para promover a estabilidade autonômica, alimentação em posição fletida na linha média, técnicas de embalar o neonato e uso de bicos de fluxo lento (26,27,40).

C. Assistência pele a pele. Também chamada de *método mãe Canguru*, essa técnica está associada a melhores prognósticos neonatal (isto é, menos complicações respiratórias, maior ganho ponderal e regulação da temperatura) e materno (isto é, aumento da competência materna e maior duração da amamentação) (28). O método Canguru deve ser instituído tão logo os neonatos estejam clinicamente estáveis e possam ser transferidos da incubadora.

V. MEDIDAS DE CONFORTO E ANALGESIA. Os neonatos pré-termo precisam tolerar muitos procedimentos desconfortáveis/dolorosos essenciais para cuidar de suas necessidades médicas. O alívio da dor é um direito básico de *todos* os pacientes. As pesquisas sugerem que a infusão contínua de morfina a neonatos pré-termo que necessitam de suporte ventilatório pode reduzir a incidência de desfechos neurológicos desfavoráveis (29). As intervenções não-farmacológicas eficazes incluem contenção com cueiros, uso de chupeta e administração oral de solução de sacarose a 20% (30) (veja o Cap. 37).

VI. APOIO/ORIENTAÇÃO DOS PAIS. A AFD eficaz e a adaptação da família dependem da implementação adequada de princípios de assistência focada na família durante a estada na UTIN, bem como durante a transição para o lar.

A. Na UTIN. O nascimento prematuro e a hospitalização na UTIN exercem um impacto negativo nas interações genitor–bebê, o qual está associado a seqüelas do desenvolvimento a longo prazo (8). As interações individuais focadas na família (isto é, avaliações do desenvolvimento baseadas na família, apoio e orientação) estiveram associadas a redução do estresse dos pais e interações genitor–bebê mais positivas (31). As normas da UTIN focadas na família incluem permissão para visitas de familiares 24 horas/dia, promoção da participação da família na assistência neonatal, criação de conselhos consultivos de pais, implementação de grupos de apoio aos pais e áreas de alojamento conjunto confortáveis para os pais (32).

B. Instruções para a alta. Como o crescimento e a maturação cerebrais ocorrem em ritmo mais lento no ambiente extra-uterino (3), os pais devem estar preparados para o fato de que o seu bebê provavelmente não se comportará como um bebê a termo, mesmo depois de alcançar 40 semanas de idade pós-menstrual (IPM) (33). As pesquisas sugerem que a maioria dos pais relata que não estava preparada para a alta, no que diz respeito ao reconhecimento de sinais de doença, emprego de estratégias eficazes de tranqüilização, conhecimento do desenvolvimento típico e atrasado e uso de estratégias para promover o desenvolvimento do neonato (34).

C. Apoio à família após a alta. Muitos pais de prematuros relatam que se sentem assustados e desamparados após a alta da UTIN, mesmo quando recebem no lar os serviços de enfermeiro visitador e especialistas em intervenção precoce (IP) (35). A maioria das comunidades dispõe de diversos grupos de apoio que visam oferecer apoio emocional e educacional a longo prazo aos pais de neonatos pré-termo e quase a termo. Além disso, a oferta de revistas, livros e portais na Internet que tratam da criação de crianças prematuras aumentou sobremodo nos últimos anos (36–38). Uma abordagem promissora para facilitar a transição sem sobressaltos aos serviços comunitários inclui a obtenção de um parecer de especialista em IP antes da alta do recém-nascido e colaboração entre a UTIN e os profissionais de IP para criar um plano de transição favorável ao desenvolvimento (39,40).

D. Acompanhamento do recém-nascido e programas de IP. O acompanhamento estreito é fundamental para maximizar o desfecho do desenvolvimento. No Brigham and Women's Hospital, todos os neonatos com IPM $<$ 32 semanas, além daqueles com questões médicas complexas, são encaminhados a pro-

gramas de IP estaduais. Os recém-nascidos com peso ao nascer < 1.500 g ou com fatores de risco para morbidade a longo prazo são elegíveis para o programa de acompanhamento neonatal. Esses dois programas visam prevenir ou minorar o atraso do desenvolvimento através da identificação precoce de fatores de risco e o encaminhamento a programas terapêuticos apropriados.

Referências

1. Huppi PS, Warfield S, Kikinis R, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Ann Neurol* 1998; 43:224.
2. Huppi PS, Maier SE, Peled S, et al. Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed *in vivo* by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatr Res* 1998; 44:584.
3. Huppi PS, Schuknecht B, Boesch C, et al. Structural and neurobehavioral delay in postnatal brain development of preterm infants. *Pediatr Res* 1996; 39:895.
4. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, et al. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disabilities of extremely low birth weight infants in 1990's. *Pediatrics* 2005; 115(4):997–1003.
5. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Changes in neurodevelopmental outcomes at 18–22 months' corrected age among infants less than 25 weeks' gestational age born 1993–1999. *Pediatrics* 2005; 115(6):1645–1651.
6. Thoyre S, Shaker C, Pridham K. The early feeding skills assessment for preterm infants. *Neonatal Netw* 2004; 24(3):7–16.
7. Peterson B, et al. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA* 2000; 284:1939.
8. Als H, et al. Individualized developmental care for the very low birth weight preterm infant. *JAMA* 1994; 272:853.
9. McGrath J. Developmental physiology of the neurological system. *Cent Lines* 2000; 16:1.
10. Vandenberg K. Basic principles of developmental caregiving. *Neonatal Netw* 1997; 16:69.
11. Buehler D, et al. Effectiveness of individualized developmental care for low-risk preterm infants: Electrophysiologic evidence. *Pediatrics* 1995; 96:923.
12. Als H, et al. Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics* 2004; 113:846–857.
13. Aita M, et al. The art of developmental care in the NICU: A concept analysis. *J Adv Nurs* 2003; 41:223.
14. Brazelton TB. *Neonatal behavioral assessment scale.* Philadelphia: JB Lippincott, 1973.
15. Als H, Butler S, Kosta S, et al. The Assessment of Preterm Infants' Behavior (APIB): Furthering the understanding and measurement of neurodevelopmental competence in preterm and full-term infants. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005; 11(1):94–102.
16. Robison L. An organizational guide for an effective developmental program in the NICU. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2003; 32:379.
17. Fowler Byers J. Components of developmental care and the evidence for their use in the NICU. *Matern Child Nurs* 2003; 28:174.
18. Byers J, Waugh WR, Lowman L. Sound level exposure of high-risk infants in different environmental conditions. *Neonatal Netw* 2006; 25(1):25–32.
19. American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health. Noise: A hazard for the fetus and newborn. *Pediatrics* 1997; 100(4):724–727.
20. Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1:CD0001222.
21. Fielder A, Moseley M. Environmental light and the preterm infant. *Semin Perinatol* 2000; 24(4):291–298.
22. Graven SN. Sound and the developing infant in the NICU: conclusions and recommendations for care. *Journal of Perinatology*. 2000; 20:588–593.
23. Monterosso L, Kristjanson L, Cole J. Neuromotor development and the physiologic effects of positioning in very low birth weight infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2002; 31:138–146.
24. Harrison L, Williams A, Berbaum M, et al. Physiologic and behavioral effects of gentle human touch on preterm infants. *Res Nurs Health* 2000; 23:435–446.
25. Shaker C. Nipple feeding preterm infants: An individualized, developmentally supportive approach. *Neonatal Netw* 1999; 18(3):15–22.
26. Premji S, McNeil D, Scotland J. Regional neonatal oral feeding protocol changing the ethos of feeding preterm infants. *J Perinat Neonatal Nurs* 2004; 18(4):371–384.
27. Ross E, Browne J. Developmental progression of feeding skills: An approach to supporting feeding in preterm infants. *Semin Neonatol* 2002; 7:469–475.
28. Conde-Agudelo A, Diaz-Rossello JL, Belizan JM. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2:CD002771.
29. Anand KJ, Coskun V, Thrivikraman KV, et al. Analgesia and sedation in preterm neonates who require ventilatory support. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:331.
30. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and Section on Surgery. Prevention and Management of Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics* 2006; 18(5):2234.

31. Browne J, Talmi A. Family-based intervention to enhance infant-parent relationships in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr Psychol* 2005; 30(8):667–677.
32. Cisneros Moore K, Coker K, DuBuisson A, et al. Implementing potentially better practices for improving family-centered care in neonatal intensive care units: Successes and challenges. *Pediatrics* 2003; 111:e450–e460.
33. Vandenberg K. What to tell parents about the developmental needs of their baby at discharge. *Neonatal Netw* 1999; 18:57.
34. Sheikh L, Obrien M. Parent preparation for the NICU-to-home transition: Staff and parent perceptions. *Child Health Care* 1993; 22(3):227–239.
35. Bakewell-Sachs S. Parenting the post-NICU premature infant. *Matern Child Nurs* 2004; 29:398.
36. March of Dimes Prematurity education for parents and caregivers. Online@http://www.marchofdimes.com/prematurity/prematurity.asp. Accessed 2006. 158 Chapter 14: Developmentally Supportive Care
37. March of Dimes Share Site: Support for parents of premature infants. Online @http://www.shareyourstory.org. Accessed 2006.
38. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Near Term Infant Initiative: What parents need to know. Online @ http://www.awhonn.org/awhonn/?pg=872-2100-16920-18010. Accessed 2006.
39. Browne J, Langlois A, Ross E, et al. Beginnings: An interim individualized family service plan for use in the intensive care nursery. *Infants Young Child* 2001; 14(2):19–32.
40. Hussey-Gardner B, McNinch A, Anastasi J, et al. Early intervention best practice: Collaboration among an NICU, an early intervention program, and an NICU follow-up program. *Neonatal Netw*. 2002; 21(3):15–22.

ACOMPANHAMENTO DE RECÉM-NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO AO NASCER

Jane E. Stewart, Camilia R. Martin e Marsha R. Joselow

15

I. INTRODUÇÃO. O número de neonatos pré-termo sobreviventes que têm idade gestacional < 32 semanas aumentou constantemente durante os últimos 15 anos, e alcançou 2,01% em 2004. Embora esses neonatos representem uma pequena percentagem do total de nascimentos, houve 82.652 recém-nascidos muito prematuros em 2004. A elevação da incidência de prematuridade foi atribuída em parte ao maior número de gestações múltiplas associadas às técnicas de fertilização. Em 2004, a taxa de partos gemelares foi de 32,2 por 1.000 nascimentos totais, um aumento de 42% sobre a taxa em 1990. Dentre os gêmeos nascidos em 2004, 11,8% tinham idade gestacional < 32 semanas. Contudo, a taxa de trigêmeos e de nascimentos múltiplos de ordem mais alta diminuiu após o pico em 1998 (193,5 por 100.000 nascidos vivos) e foi de 176,9 por 100.000 nascidos vivos em 2004.

Os recém-nascidos com idade gestacional < 32 semanas apresentam alta taxa de seqüelas médicas e do desenvolvimento relacionadas com a prematuridade. A taxa de sobrevida dos neonatos de extremamente baixo peso ao nascer (EBPN; peso ao nascer < 1.000 g), o subgrupo de neonatos prematuros que estão sob risco mais alto de morbidade a longo prazo, aumentou de 40% para 55%. À medida que a taxa de sobrevida desses neonatos extremamente prematuros continua a aumentar, o número de recém-nascidos com necessidades singulares de acompanhamento, incluindo a utilização de recursos médicos e educacionais especiais, continuará a aumentar.

II. QUESTÕES DA ASSISTÊNCIA MÉDICA

A. Questões respiratórias. (Veja os Caps. 3B e 24J, sobre Displasia broncopulmonar). Cerca de 23% dos neonatos de muito baixo peso ao nascer (MBPN; peso ao nascer < 1.500 g) e 35 a 46% dos neonatos de EBPN apresentam displasia broncopulmonar (DBP) (definida como dependência de O_2 na idade pós-menstrual de 36 semanas). Os recém-nascidos com DBP sofrem o dobro do risco de ter doença reativa das vias respiratórias, particularmente no contexto de infecção respiratória viral, em comparação com neonatos de peso ao nascer > 1.500 g. Aqueles com DBP grave podem precisar de tratamento por traqueostomia e suporte ventilatório a longo prazo. Mais comumente, os neonatos com DBP significativa necessitam de oxigenoterapia suplementar no lar, além de terapia com broncodilatador ou diurético. Os neonatos com DBP também correm risco aumentado de problemas alimentares, refluxo gastroesofágico, ganho ponderal insuficiente e retardo na aquisição dos marcos iniciais do desenvolvimento.

1. Os neonatos de MBPN têm probabilidade quatro vezes mais alta de serem re-hospitalizados durante o primeiro ano do que neonatos de peso ao nascer mais alto; até 60% são re-hospitalizados pelo menos uma vez até atingirem a idade escolar. As internações durante o primeiro ano de vida decorrem mais comumente de complicações das infecções respiratórias. O risco aumentado de hospitalização persiste até o início da idade escolar; 7% das crianças de MBPN são hospitalizadas a cada ano, em comparação com 2% das crianças de peso ao nascer maior.
2. O vírus sincicial respiratório (RSV) é a causa mais importante de bronquiolite e pneumonia em lactentes prematuros, sobretudo naqueles com doença pulmonar crônica. Para prevenir a doença causada por RSV, os lactentes de MBPN devem receber tratamento profiláctico com palivizumab (Synagis), composto de anticorpos monoclonais. A Academia Americana de Pediatria (AAP) recomenda o tratamento durante a estação do RSV pelo menos no primeiro ano de vida para os nascidos com idade gestacional ≤ 28 semanas, e pelo menos nos primeiros 6 meses de vida para os que nasceram entre 28 e 32 semanas de gestação. De modo semelhante, devem-se recomendar às famílias boa higiene das mãos por todos aqueles em contato íntimo com os lactentes, prevenção da exposição a outras pessoas com infecções respiratórias (especialmente crianças pequenas e durante o inverno) e prevenção da exposição a fumaça de cigarro para evitar doença causada por vírus respiratórios. A vacina antiinfluenza também é recomendada aos lactentes de MBPN a partir de 6 meses de idade; em idades menores, os cuidadores em contato íntimo com o lactente devem considerar receber a vacina antiinfluenza.
3. **Viagem aérea.** Em geral, a viagem aérea não é recomendada a lactentes com DBP em virtude do risco aumentado de exposição a infecções e devido à pressão reduzida no avião que resulta em menor tensão de oxigênio no ar da cabine. Se a PaO_2 do lactente for ≤ 80 mm Hg, ele necessitará de oxigênio suplementar durante o vôo.

B. Imunizações. Os lactentes de MBPN devem receber as imunizações pediátricas rotineiras no mesmo calendário que os lactentes a termo, exceto a vacina anti-hepatite B. Os lactentes clinicamente estáveis que

estão crescendo adequadamente devem receber a vacina anti-hepatite B com 30 dias de vida, seja qual for a idade gestacional ou o peso ao nascer. Se o bebê estiver em estado clínico bom o suficiente para receber alta antes de 30 dias de vida, pode-se ministrar a vacina no momento da alta para o lar. Embora os estudos que avaliaram a resposta imune a longo prazo às imunizações rotineiras tenham mostrado títulos de anticorpos menores em lactentes pré-termo, a maioria deles atinge títulos na faixa terapêutica.

C. **Crescimento.** Os lactentes de MBPN têm alta incidência de problemas da alimentação e do crescimento por múltiplas razões. Os lactentes com DBP têm necessidades calóricas aumentadas para obter ganho ponderal apropriado. Muitos deles também apresentam desenvolvimento motor oral anormal ou retardado e aversão oral em conseqüência da estimulação oral negativa durante o início da vida. O crescimento deve ser acompanhado estreitamente em curvas padronizadas utilizando-se a idade da criança corrigida para a prematuridade, pelo menos durante os primeiros 2 anos de vida. Densidade calórica suplementar é comumente necessária para otimizar o crescimento. As fórmulas lácteas especializadas para lactentes prematuros com aumento do teor de proteína, cálcio e fosfato (acrescentadas ao leite humano ou usadas de maneira isolada) devem ser consideradas nos lactentes que mostram crescimento limítrofe durante os primeiros 6 a 12 meses de vida. O crescimento dos lactentes de EBPN comumente segue perto ou abaixo do percentil 5. Contudo, se o crescimento seguir paralelamente à curva normal, em geral eles estão demonstrando um padrão de crescimento saudável. Os lactentes cuja curva de crescimento estaciona ou cuja trajetória de crescimento desacelera merecem investigação adicional para avaliar sua taxa calórica. Se o atraso do crescimento persistir, deve-se considerar o parecer de um gastroenterologista ou endocrinologista para excluir patologias gastrintestinais, como refluxo gastroesofágico grave, ou problemas endócrinos, como deficiência de hormônio do crescimento.

A instalação de sonda de gastrostomia pode ser necessária em um pequeno subgrupo de pacientes com problemas alimentares graves. Problemas alimentares a longo prazo são freqüentes nessa população de crianças e em geral demandam alimentação especializada e terapia motora oral para posteriormente suspender as refeições por sonda de gastrostomia.

1. **Anemia.** Os lactentes de MBPN estão sob risco de anemia por deficiência de ferro e devem receber ferro suplementar nos primeiros 12 a 15 meses de vida.
2. **Raquitismo.** Os lactentes de MBPN que tenham déficits nutricionais de cálcio, fósforo ou vitamina D correm risco aumentado de raquitismo. Os lactentes sob risco mais alto são aqueles tratados com nutrição parenteral prolongada, furosemida e com absorção reduzida de vitamina D secundária a mal-absorção de lipídios. Os lactentes com raquitismo diagnosticado na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) podem precisar de suplementação contínua de cálcio, fósforo e vitamina D durante o primeiro ano de vida. A vitamina D suplementar (400 UI/dia) também deve ser fornecida a todos os lactentes que vão para o lar alimentados com leite humano.

D. As **questões sensoriais** que necessitam de acompanhamento incluem a visão e a audição.

1. **Acompanhamento oftalmológico** (veja o Cap. 35A). Os lactentes com retinopatia da prematuridade (RP) grave estão sob risco elevado de perda visual significativa ou cegueira, se ocorrer descolamento da retina. O risco de RP grave é mais alto na população de EBPN, na qual a incidência de cegueira é 2 a 9%. Os lactentes pré-termo com RP leve ou moderadamente grave que regrediu e até mesmo aqueles sem RP correm risco aumentado de problemas oftalmológicos, incluindo erros de refração (miopia é o mais comum), estrabismo (esotropia e exotropia), ambliopia e glaucoma. Todos os lactentes de MBPN devem ser acompanhados por um oftalmologista que tenha experiência em problemas oculares relacionados com a prematuridade. O acompanhamento deve ocorrer até 8 meses de idade e, então, de acordo com a recomendação do oftalmologista, em geral com nova consulta no máximo aos 3 anos de idade.
2. **Acompanhamento da audição.** A perda auditiva ocorre em 2 a 11% dos lactentes de MBPN. A prematuridade eleva o risco de perda auditiva neurossensorial e condutiva. Todos os lactentes de MBPN devem ser submetidos a triagem no período neonatal e de novo ao 1 ano de idade (mais cedo se os pais demonstrarem preocupação ou se o lactente tiver fatores de risco adicionais para perda auditiva) (veja o Cap. 35B). Há também evidências de que os lactentes de MBPN correm risco aumentado de problemas do processamento auditivo central.

E. **Problemas dentários.** Os lactentes de MBPN apresentam maior incidência de hipoplasia e manchas do esmalte. A intubação oral prolongada no período neonatal pode acarretar deformação do palato e das cristas alveolares, afetando o desenvolvimento dos dentes. Recomenda-se encaminhamento a um dentista pediátrico nos primeiros 18 meses, além de suplementação rotineira de fluoreto.

III. **DESFECHOS DO NEURODESENVOLVIMENTO.** Os lactentes com hemorragia intracraniana, sobretudo a parenquimatosa, ou lesão da substância branca periventricular estão sob risco mais alto de atraso neuromotor e cognitivo. Aqueles com lesão da substância branca também correm risco aumentado de problemas visuomotores, além de déficits dos campos visuais. Dentre os lactentes de EBPN com complicações neonatais como DBP, lesão cerebral (definida na ultra-sonografia como ecodensidade intraparenquimatosa, leucomalacia periventricular, cisto porencefálico, hemorragia intraventricular [HIVe] grau 3 ou 4) e RP grave (RP liminar ou no estágio 4 ou 5 em um ou dois olhos), 88% tiveram desfechos neurossensoriais desfavoráveis aos 18 meses de idade, tais como paralisia cerebral, atraso cognitivo, perda auditiva grave ou cegueira bilateral. Os recém-nas-

cidos com hemorragia cerebelar correm risco elevado de problemas no desenvolvimento motor, além dos riscos aos desenvolvimentos cognitivo, comportamental, funcional e social.

A. **Problemas neuromotores.** A incidência de paralisia cerebral é de 7 a 12% em lactentes de MBPN e 11 a 15% em lactentes de EBPN. O tipo mais comum de paralisia cerebral é a diplegia espástica. Esse tipo correlaciona-se com a localização anatômica dos tratos corticoespinhais na substância branca periventricular. Os lactentes de MBPN também correm risco de outros tipos de desenvolvimento motor anormal, como problemas da coordenação motora e problemas subseqüentes do planejamento motor.

1. Os problemas motores transitórios e a longo prazo em lactentes necessitam de avaliação e tratamento por fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais. Tais serviços costumam ser prestados em domicílio por meio de programas locais. Os lactentes com deficiências neurossensoriais precisam da coordenação de serviços clínicos apropriados e programas de promoção do desenvolvimento. Para crianças maiores, a colaboração com escolas e a participação em um plano pedagógico são importantes.
2. O diagnóstico precoce e os pareceres de um neurologista e de um ortopedista levarão ao encaminhamento para serviços apropriados de intervenção precoce, como fisioterapia e terapia ocupacional. Alguns lactentes com paralisia cerebral são candidatos ao tratamento com órtoses ou outro equipamento adaptativo. Outros com espasticidade significativa são candidatos ao tratamento com injeções de toxina botulínica A (Botox). No caso de espasticidade grave, o tratamento com baclofeno (oral ou através de cateter intratecal com bomba subcutânea) pode ser útil. Outras crianças são candidatas a procedimentos cirúrgicos.

B. **Atraso cognitivo.** O progresso é tipicamente avaliado mediante alguma forma de quociente de inteligência (QI) ou quociente do desenvolvimento (QD) em uma escala estabelecida, como as Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil ou as Escalas Mullen de Aprendizado Precoce.

1. Os lactentes de MBPN tendem a ter escores médios um pouco inferiores nessas escalas do que os lactentes a termo, mas ainda podem enquadrar-se dentro da faixa normal. A percentagem de lactentes de MBPN com escores > 2 desvios-padrão abaixo da média é entre 5 e 20%, e de lactentes de EBPN entre 14 e 40%. A maioria dos estudos retrata a situação das crianças menores de 2 anos. Entre crianças mais velhas, a percentagem daquelas com comprometimento grave parece ser a mesma, mas a percentagem de fracasso escolar ou problemas escolares chega a 50%, com taxas de 20% até mesmo entre aquelas com escores de QI médios. Quando as crianças foram avaliadas entre 8 e 11 anos de idade, as deficiências do aprendizado relacionadas particularmente com habilidades visuoespaciais e visuomotoras, escrita e função verbal foram mais comuns em lactentes de EBPN (sem problemas neurológicos detectados) em comparação com lactentes a termo de nível sociodemográfico equivalente. Mais de 50% dos lactentes de EBPN necessitam de algum tipo de apoio educacional especial, em comparação com < 15% dos lactentes a termo sadios. Contudo, crianças que foram de EBPN avaliadas na adolescência com medidas da auto-estima não diferiram dos lactentes a termo.
2. O encaminhamento a programas de intervenção precoce no momento da alta da UTIN permite a identificação precoce das crianças com atrasos e, quando apropriado, acesso à terapia por especialistas em pedagogia e fonoaudiologia. As crianças com atraso grave da linguagem também podem beneficiar-se de programas de comunicação especial que utilizam tecnologia adaptativa para promover a linguagem e a comunicação.

C. **Saúde emocional e comportamental**

1. Os **problemas do sono** são mais comuns em lactentes pré-termo do que a termo. A causa é freqüentemente multifatorial, com componentes médico e comportamental. Os pais podem se beneficiar da leitura de livros sobre treinamento do sono ou, nos casos mais graves, encaminhamento a especialista em medicina do sono.
2. **Problemas comportamentais.** As crianças de MBPN correm risco aumentado de problemas do comportamento relacionados com hiperatividade e/ou déficit de atenção. Os fatores de risco para problemas comportamentais também incluem estresse dentro da família, depressão materna e tabagismo. Os problemas comportamentais podem contribuir para as dificuldades escolares. No que diz respeito aos problemas escolares e outras questões de saúde, as crianças de MBPN são vistas como menos competentes socialmente do que as crianças de PN normal. A detecção de problemas do comportamento é realizada mais comumente por meio de escalas concebidas para levantar as preocupações dos pais e professores. A menor idade para a qual essas escalas padronizadas estão disponíveis é 2 anos. O tratamento depende da natureza do problema e do grau de ruptura funcional. Alguns problemas podem ser assistidos por programas de educação especial; outros exigem encaminhamento a serviços de psicoterapia apropriados.

IV. **PROGRAMAS DE ACOMPANHAMENTO DO DESENVOLVIMENTO** propiciam a otimização dos desfechos da saúde para os lactentes que receberam alta da UTIN e fornecem informações para aperfeiçoamento da assistência médica. Os programas podem incluir as seguintes atividades:

A. **Tratamento das seqüelas associadas à prematuridade.** À medida que lactentes cada vez menores sobrevivem, o risco de seqüelas crônicas aumenta.

B. **Avaliação especializada e encaminhamento a serviços.** Independentemente da morbidade presente por ocasião da alta, os lactentes que deixam a UTIN precisam de vigilância quanto ao aparecimento

de uma variedade de problemas que poderão exigir encaminhamento e coordenação de múltiplos serviços de prevenção e reabilitação.

C. Monitoração dos desfechos. As informações sobre os problemas de saúde e uso dos serviços por crianças que foram internadas na UTIN são essenciais à avaliação do efeito dos serviços e ao aconselhamento dos pais sobre o futuro de cada criança.

D. Estrutura do programa

1. A população que precisa de acompanhamento difere em cada UTIN e de acordo com a disponibilidade e qualidade dos recursos comunitários. A maioria dos programas utiliza como critérios alguma combinação do peso ao nascer e complicações específicas. Os critérios devem ser explícitos e bem compreendidos por todos os membros da equipe da UTIN, com a criação de mecanismos para identificar e encaminhar as crianças apropriadas.
2. As visitas domiciliares dependem das necessidades do lactente e dos recursos comunitários. Alguns programas recomendam uma primeira visita dentro de algumas semanas após a alta para avaliar a transição para o lar. Se não forem determinadas por problemas agudos, as futuras visitas são marcadas para avaliar o progresso em atividades fundamentais. Na ausência de necessidades de assistência aguda, avaliamos os pacientes rotineiramente a intervalos de 6 meses.
3. Como o foco da assistência de acompanhamento é a promoção das funções individual e familiar, os profissionais devem ter amplitude de treinamento, incluindo (i) habilidade clínica no manejo das seqüelas da prematuridade; (ii) capacidade de realizar avaliação diagnóstica neurológica e cognitiva; (iii) familiaridade com os problemas pediátricos gerais que surgem em lactentes prematuros; (iv) capacidade de assistir crianças com problemas médicos, motores e cognitivos complexos; e (v) conhecimento da disponibilidade e acesso a programas comunitários.
4. Os métodos para avaliar o progresso de cada criança dependem da necessidade de avaliação direta por profissionais de saúde e da qualidade da assistência primária e dos serviços de intervenção precoce. Atualmente, existe uma variedade de métodos indiretos, incluindo inquéritos dos pais, para as crianças com poucos problemas e acesso a recursos comunitários adequados, que fornecem as informações necessárias aos programas da UTIN. Os membros da equipe e consultores recomendados incluem um pediatra (especialista em desenvolvimento ou neonatologista), residentes de neonatologia ou pediatria (como treinamento), neurologista infantil, fisioterapeuta, psicólogo, terapeuta ocupacional, nutricionista, fonoaudiólogo e assistente social.
5. **Função e apoio à família/pais.** Ter um bebê prematuro é, em muitos casos, a experiência mais estressante que os pais já enfrentaram. O acesso a especialistas na avaliação, aconselhamento e recursos para as famílias que cuidam do lactente de MBPN é essencial e inclui atenção especial a questões de transtornos afetivos puerperais e ansiedade após a experiência potencialmente traumática de ter um bebê criticamente enfermo. A equipe deve oferecer orientação comportamental especializada e terapia de apoio, além de facilitar encaminhamentos a profissionais na comunidade para obter assistência adicional. Igualmente importante é a satisfação das necessidades básicas das famílias, como questões do seguro-saúde, períodos de descanso dos cuidadores, promoção do acesso a serviços na comunidade, recursos financeiros e estresse conjugal.

Leituras Sugeridas

Johnson S, Marlow N. Developmental screen or developmental testing? *Early Hum Dev* 2006; 82(3):173–83.

Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000–2002. *Pediatrics* 2007; 119(1):37–45.

PLANEJAMENTO DA ALTA*

16

Ginny May e Linda Zaccagnini

A taxa de sobrevida de recém-nascidos de baixo peso ao nascer (< 2.500 g), moderadamente baixo peso ao nascer (1.500–2.500 g), muito baixo peso ao nascer (< 1.500 g) e extremamente baixo peso ao nascer (< 1.000 g) aumentou nas últimas três décadas. O neonato com peso < 750 g tem uma chance > 30% de sobreviver, enquanto as taxas de sobrevida para o recém-nascido com peso > 1.000 g são de 90% (veja as Figs. 3B.2 e 3B.3 no Cap. 3). As maiores taxas de sobrevida de recém-nascidos pré-termo criaram uma população com necessidades únicas de assistência médica a longo prazo. As mudanças no sistema de assistência médica nos Estados Unidos estão incentivando a alta antecipada e a ampliação da assistência ambulatorial.

O planejamento eficaz da alta promove a continuidade da assistência do hospital para o lar. O plano deve levar em conta as necessidades individuais do recém-nascido e da família e preparar os familiares e profissionais de saúde para as peculiaridades da assistência do neonato.

I. CARACTERÍSTICAS DE UM PLANO DE ALTA ABRANGENTE

A. Individualizado para satisfazer as necessidades do recém-nascido e as necessidades e os recursos da família.
B. Começa cedo — o planejamento pode começar com o diagnóstico pré-natal ou à internação na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN).
C. Inclui avaliação contínua e objetivos claramente identificados.
D. Antecipa atrasos em potencial no desenvolvimento e dirige a assistência para a prevenção e intervenção precoce.
E. Baseado na comunidade, com a identificação precoce de um pediatra de assistência primária.
F. Reduz a espera no acesso à assistência e na progressão dentro do sistema de prestadores de serviços.
G. Reduz a fragmentação da assistência e a duplicação de serviços.
H. Diminui a possibilidade de reinternação.
I. Aumenta a qualidade da assistência.

II. AVALIAÇÃO DO SISTEMA. É importante saber como seu hospital funciona, quem assume a responsabilidade por diversos componentes do planejamento da alta e como a comunicação se efetua. A alocação de uma equipe constante de profissionais ajuda a família a desenvolver relações de confiança com a equipe, promove a comunicação com os prestadores de assistência e diminui o número de profissionais com quem a família precisa interagir. O planejamento precoce e contínuo acelera a alta, previne retardos dispendiosos e ajuda a prevenir reinternações que são traumáticas para o recém-nascido e a família. A identificação precoce da cobertura por seguradora promove a análise tempestiva de exigências contratuais.

A. Um **médico** ou **enfermeiro** é responsável pelo manejo diário da assistência. Nas instituições universitárias, nas quais há rodízio dos assistentes, as famílias podem ter de adaptar-se a muitos profissionais diferentes. Para aqueles recém-nascidos com questões complexas, a identificação de um médico assistente ou enfermeiro principal proporciona à família mais continuidade.
B. **O enfermeiro principal e a equipe de enfermagem do recém-nascido** acompanham a família ao longo da estada na UTIN, coordenando, implementando e avaliando o plano de assistência concebido.
C. Os **terapeutas respiratórios, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais** ensinam habilidades às famílias e facilitam a transição para o uso de recursos comunitários.
D. Os **assistentes sociais** apóiam a família em momentos de crise e auxiliam a localizar os recursos financeiros e emocionais disponíveis.
E. O papel do **coordenador da alta** varia de uma instituição para outra, e, à medida que as informações sobre o plano de alta são fornecidas, ele organiza os diversos aspectos da assistência.
F. **Intérpretes** auxiliam na comunicação com famílias provenientes do estrangeiro.

*Este capítulo é uma revisão daquele na 4.ª edição originalmente escrito por Kimberly Cox e Linda Zaccagnini. Também agradecemos a Theresa Andrews, enfermeira do Children's Hospital Boston.

G. Os **responsáveis pelo pagamento das despesas médicas**, como organizações de manutenção da saúde (HMO) e seguradoras, freqüentemente possuem coordenadores de casos para auxiliar no manejo dos serviços. O uso de profissionais conveniados pode ser exigido por contrato. Os coordenadores de casos podem esclarecer questões de cobertura e disponibilidade de recursos.

III. A **AVALIAÇÃO DA FAMÍLIA** pode começar antes da internação. A comunicação contínua entre os profissionais e a família permitirá que a equipe desenvolva um plano de assistência individualizado e multidisciplinar, incluindo o planejamento da alta. O envolvimento da família na criação do plano otimiza seu sucesso porque individualiza o plano e aumenta a sensação de controle dos pais. A transição para o lar pode seguir sem sobressaltos, até mesmo nos casos mais complexos, com planejamento precoce, instrução contínua e atenção às necessidades e aos recursos da família.

A. **Dinâmica familiar.** Inclua as seguintes questões enquanto avalia a prontidão da família para a alta:
1. Disposição para assumir responsabilidade pela assistência.
2. Experiências prévias ou atuais com cuidados a lactentes e procedimentos médicos.
3. Complexidade efetiva e percebida das habilidades necessárias para cuidar de um bebê.
4. Estrutura da família.
5. Preocupações financeiras.
6. Ambiente doméstico.
7. Habilidades de convívio.
8. Apoios.
9. História médica e psicológica (uma doença ativa pode prejudicar a satisfação de necessidades).
10. Crenças culturais (ligação, papéis e apoios disponíveis).
11. Barreiras lingüísticas (podem exigir um intérprete).

B. **Ambiente doméstico.** Os componentes estruturais do lar podem precisar de adaptações. Confirme a presença de recursos de eletricidade, água, aquecimento, resfriamento e comunicação (telefone).

C. **Estresse e convívio.** Na UTIN, converse com os pais sobre como será cuidar do bebê em casa. Considere quem poderá participar dos cuidados e estar disponível para dar apoio. O encaminhamento a um grupo de pais ou grupo de apoio especializado pode ser útil. Explore a disponibilidade de serviços comunitários para aconselhamento e necessidades sociais. A seguir, algumas questões comuns:
1. **Luto.** Os pais precisam lidar com a perda de seu bebê "perfeito". Os quatro efeitos psicológicos de uma gestação de alto risco são negação, acusação e culpa, sensações de fracasso e ambivalência.
2. **Abandono e isolamento.** Muita atenção e apoio estão disponíveis enquanto o recém-nascido está hospitalizado. Após a alta, os pais podem se sentir sozinhos e abandonados.
3. **Irmãos.** Outras crianças na família podem adiar suas reações até que o novo bebê chegue em casa e, então, respondem com comportamentos regressivos ou de atuação.
4. **Distúrbios nos pais.** Quando a criança está bem, os pais podem estar tão sobrecarregados com as memórias da doença grave que jamais tratarão o bebê como uma criança sadia.
5. **Privacidade.** Os lactentes que necessitam de assistência complexa podem requerer um grande volume de cuidados de enfermagem ou auxiliares no lar; isso reduz o espaço e a privacidade. A sucessão de "estranhos" no lar intensifica o estresse para a família.

D. **Recursos financeiros.** Conclua a avaliação financeira logo. Parto prematuro ou assistência complexa podem modificar os planos da família de trabalho e cuidados à criança. Perda de trabalho, alterações da renda, custo de co-pagamentos e incapacidade de efetuar mudanças na carreira em decorrência da cobertura por seguradora podem influenciar a estabilidade financeira da família.

IV. **PRONTIDÃO DO RECÉM-NASCIDO PARA A ALTA**

A. Os **neonatos pré-termo sadios que estão crescendo** são considerados prontos para alta quando satisfazem os seguintes critérios:
1. Capacidade de manter a temperatura em berço aberto.
2. Capacidade de receber todas as refeições por mamadeira ou ao seio, sem comprometimento respiratório.
3. Ausência de apnéia ou bradicardia há 5 dias (veja o Cap. 24I).
4. Ganho ponderal constante.

B. **Neonatos com necessidades especiais** precisam de um plano complexo, flexível e contínuo de alta e instruções. Os detalhes da alta podem ser identificados somente na sua véspera. Medicamentos e fórmulas especiais ou suplementos nutricionais devem ser obtidos tão logo possível a fim de otimizar as instruções. É importante considerar a fragilidade e estabilidade relativas dos diversos sistemas e a complexidade das intervenções. Inclua a avaliação das questões do comportamento e desenvolvimento, e analise o reconhecimento e a resposta dos pais.

C. **Triagem à alta.** Complete os exames de triagem e as imunizações rotineiras de acordo com as diretrizes de sua instituição (veja o Quadro 16.1).
1. **Triagem auditiva** (veja o Cap. 35B e o Quadro 16.1).
2. **Exames oftalmológicos** (veja o Cap. 35A e o Quadro 16.1).
3. **Ultra-sonografia transfontanela** (veja o Cap. 27B e o Quadro 16.1) de triagem para pesquisar hemorragia intraventricular e leucomalacia periventricular em todos os neonatos que satisfazem os seguintes critérios:

a. Peso < 1.500 g ou idade gestacional < 32 semanas.
b. Idade gestacional < 34 semanas se estiver sob ventilação mecânica.
Realize a ultra-sonografia transfontanela com 1 a 3 dias de vida caso os resultados alterem a conduta clínica, com 7 a 10, então, com 21 a 28 dias de vida.

4. **Imunizações.** Fornecidas de acordo com as diretrizes da Academia Americana de Pediatria com base na idade cronológica em vez da idade pós-concepção (veja o Cap. 3B).

V. **ASSISTÊNCIA DE ACOMPANHAMENTO.** O recém-nascido com necessidades especiais pode precisar de muitos serviços e profissionais diferentes para cuidar de todas as suas necessidades.

A. A **assistência primária** geralmente é prestada por um pediatra, médico de família ou enfermeiro. A comunicação contínua entre a equipe da UTIN e o provedor de assistência primária começa logo antes da alta. Isso garante a continuidade da assistência e aumenta as chances de o neonato receber cuidados médicos apropriados após a alta.

B. **Serviços de especialistas** podem ser necessários.

C. Os **programas de acompanhamento infantil** conveniados com muitos berçários do nível III oferecem serviços multidisciplinares, incluindo avaliações do desenvolvimento, triagem auditiva e visual, sessões de fisioterapia e encaminhamento a profissionais e grupos de apoio disponíveis na comunidade (veja o Cap. 15).

D. Os **programas de intervenção precoce** baseiam-se na comunidade e oferecem serviços multidisciplinares para crianças de 0 a 3 anos. As crianças consideradas sob risco biológico, ambiental ou emocional são candidatos apropriados. Os programas são parcialmente custeados por verbas federais e oferecidos gratuitamente ou por uma escala progressiva. Oferecem serviços multidisciplinares, incluindo fisioterapia, educação infantil, serviços sociais e grupos de apoio aos pais. Os serviços podem ser prestados em domicílio ou em centros de assistência. Os encaminhamentos devem ser realizados no início da estada hospitalar da criança, porque alguns centros possuem longas filas de espera.

VI. **PREPARAÇÃO DOS SERVIÇOS DOMICILIARES PARA A ALTA DO RECÉM-NASCIDO**

A. Os **serviços domiciliares** estão se tornando mais amplamente disponíveis; contudo, a capacidade dos profissionais de prestar serviços pediátricos e neonatais especializados é variável. Avalie os programas individuais separadamente antes de fazer o encaminhamento.

B. **Cuidados de enfermagem hábeis**

1. Os **enfermeiros de saúde pública** podem realizar visitas domiciliares antes da alta para avaliar a prontidão da família e a situação do lar. Também podem fornecer orientação de puericultura e cuidados básicos à saúde.
2. As **associações de enfermeiros visitadores** realizam visitas domiciliares para reforço das instruções, avaliações da saúde geral e psicossocial e tratamentos a curto prazo ou cuidados de enfermagem. Em geral, cobram taxas por seus serviços.
3. As **agências de assistência domiciliar (*home care*)** oferecem cuidados de enfermagem especializados, auxiliares domiciliares, fisioterapia e/ou terapia ocupacional e equipamento e suprimentos médicos. As taxas por serviços e a cobertura por seguradora são altamente variáveis.

C. **Descanso dos cuidadores.** Muitos pais não percebem o desgaste emocional e físico de cuidar de uma criança com necessidades médicas complexas. As pessoas habituais que apóiam os pais, como parentes, amigos e babás, podem se sentir desconfortáveis ou incapazes de lidar com a responsabilidade adicional. Antes da alta, deve-se explorar a disponibilidade de serviços para garantir o descanso dos cuidadores da criança.

D. **Notifique os provedores de assistência de emergência**, incluindo prontos-socorros comunitários e serviços técnicos de emergências médicas (TEM) ou o corpo de bombeiros da presença da criança, suas necessidades médicas e problemas possíveis. Isso garantirá uma resposta apropriada às emergências.

E. As **concessionárias de serviços públicos** (telefone, eletricidade, gás) devem ser notificadas por escrito da presença da criança no lar, de modo que eles lhe confiram prioridade no restabelecimento dos serviços se houver interrupção.

F. **Modificações estruturais** podem ser necessárias para permitir o acesso e/ou abrir espaço para o equipamento mecânico de suporte.

G. **Suprimentos e equipamento**

1. Solicite o **equipamento** bem antes da alta para garantir sua disponibilidade. Providencie para que os cuidadores assistam a criança na UTIN utilizando os monitores e equipamento de oxigênio domiciliares. Isso aumenta sua habilidade e confiança.
2. Os **suprimentos, medicamentos e fórmulas especiais** ou suplementos nutricionais também devem ser especificados e encomendados tão logo possível. Muitos produtos variam na comunidade; a obtenção e utilização desses itens durante as instruções práticas na UTIN aumentam a compreensão da família e promovem a segurança.

VII. **PREPARAÇÃO DA FAMÍLIA PARA A ALTA**

A. **Simplifique a assistência** revendo minuciosamente o esquema de cuidados ao recém-nascido. Modifique os horários da medicação para se encaixar na rotina da família. Elimine os medicamentos desnecessários. As fórmulas e os suplementos podem ser trocados por produtos menos dispendiosos e mais acessíveis. Envide esforços para que o neonato se acostume com a rotina diária que será seguida no lar.

QUADRO 16.1 **Diretrizes para a Rotina de Triagem, Exames, Tratamento e Acompanhamento na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), Beth Israel Deaconess Medical Center**

Triagem estadual neonatal para doenças metabólicas (veja o Cap. 29D)

Critérios

- Todos os recém-nascidos internados na UTIN

Inicial

- 3º dia ou data da alta (dos dois, o que ocorrer primeiro)

Acompanhamento

- 14º dia ou data da alta (dos dois, o que ocorrer primeiro)
- 6ª semana (se PN ≥ 1.500 g)
- 10ª semana (se PN < 1.500 g)

Ultra-sonografia transfontanela (veja o Cap. 27B)

Critérios

- Todos os neonatos com idade gestacional (IG) < 32 semanas (deve-se realizar a ultra-sonografia em qualquer IG e a qualquer momento se for considerado clinicamente indicado)

Inicial

- 7º–10º dias (no caso de neonatos criticamente enfermos, quando os resultados de uma ultra-sonografia podem alterar o manejo clínico, ela deve ser realizada a critério médico)

Acompanhamento (mínimo se não houver anormalidades)

- Se não houver hemorragia ou hemorragia apenas na matriz germinativa
  - Se < 28 semanas: 4ª semana *e* na idade corrigida de 36 semanas (ou na alta se < 36 semanas)
  - Se entre 28 semanas 0/7 dias e 31 semanas 6/7 dias: 4ª semana *ou* na idade corrigida de 36 semanas (ou na alta se < 36 semanas)
- Se hemorragia intraventricular (grau 2+) ou intraparenquimatosa: acompanhamento pelo menos semanal até estável (freqüência maior se hidrocefalia pós-hemorrágica e clinicamente indicado)

Exame oftalmológico (veja o Cap. 35A)

Critérios

- Todos os neonatos com PN < 1.500 g ou IG < 32 semanas

Inicial

- Se < 27 semanas: 6ª semana
- Se 27–28 semanas: 5ª semana
- Se 29–30 semanas: 4ª semana
- Se 31–31 semanas 6/7 dias: 3ª semana

Nota

- Se o recém-nascido for transferido para outro berçário antes de 4 semanas de idade, recomendar o exame no hospital de destino
- Se o neonato receber alta para o lar antes de 4 semanas de idade, examinar antes da alta

Acompanhamento (baseado nos achados do exame inicial)

- Retina imatura até zona 1 ou 2, ou RP de baixo grau: acompanhamento de 2/2 semanas
- Retina imatura até zona 3: acompanhamento em 4–10 semanas
- Pré-RP liminar: acompanhamento semanal
- RP em regressão: acompanhamento a cada 1–10 semanas de acordo com a zona

Triagem auditiva (veja o Cap. 35B)

Critérios

- Todos os neonatos que receberão alta da UTIN

Época

- Examinar na IG de 34 semanas ou depois

(*continua*)

QUADRO 16.1 **(Continuação)**

Triagem de assento de automóvel

Critérios

- Todos os neonatos que receberão alta da UTIN **e** nascidos com < 37 semanas ou com outros distúrbios que possam comprometer a função respiratória (também realizamos triagem de **TODOS** neonatos < 2.500 g)

Época

- Triagem antes da alta para o lar

Vacinação anti-hepatite B (veja o Cap. 3B)

Critérios

- Todos os neonatos que receberão alta da UTIN ou aos 2 meses de idade

Inicial

- Se peso > 2.000 g: vacinar antes da alta para o lar ou aos 2 meses
- Se peso < 2.000 g: vacinar aos 2 meses de idade

Acompanhamento (2ª dose)

- Vacinar 2 meses após a primeira dose da vacina

Parecer da terapia ocupacional

Critérios

- Todos os recém-nascidos que satisfaçam uma das seguintes condições:
  - Nascimento na IG ≤ 28 semanas
  - PN < 1.000 g
  - Insultos neurológicos, incluindo HIVe, LPV, distúrbio epiléptico
  - Síndromes genéticas que afetam a qualidade dos movimentos ou a regulação de estado
  - Sintomas associados à síndrome de abstinência neonatal
  - Deficiências ortopédicas ou músculo-esqueléticas
  - Pais com deficiências físicas
  - Paralisia do plexo braquial (de Erb ou Klumpke)
  - Neonatos a termo criticamente enfermos

Seguridade social

Critérios

- Todos os recém-nascidos que satisfaçam uma das seguintes condições:
  - PN < 1.200 g
  - PN 1.200–2.000 g e pequeno para a idade gestacional (IG) em pelo menos 4 semanas (consultar curvas de crescimento)
  - Todo neonato com distúrbios incapacitantes sérios

Época

- Solicitação concluída durante a primeira semana de vida

Acompanhamento

- Os pais notificam o posto de seguridade social da alta do neonato por meio de carta-formulário

Programa de acompanhamento infantil (PAI)

Critérios

- Todos os recém-nascidos que satisfaçam uma das seguintes condições:
  - PN < 1.000 g
  - PN 1.000–1.499 g com um dos seguintes:
  - Idade materna < 20 anos
  - HIVe (registrar grau)
  - LPV
  - ECN cirúrgica
  - RP
  - Preocupações psicossociais

Época

- Encaminhamento concluído antes da alta

(*continua*)

QUADRO 16.1 *(Continuação)*

Programa de neurologia neonatal

Critérios

- Todos os recém-nascidos que satisfaçam uma das seguintes condições:
  - Distúrbios neurológicos (p. ex., acidente vascular encefálico, hemorragia intracraniana e crises epilépticas neonatais)
  - Distúrbios neuromusculares
  - PN < 1.500 g com HIVe (graus 2–4) ou LPV (encaminhamento também para programa de acompanhamento infantil)

Época

- Encaminhamento concluído antes da alta

Programa de intervenção precoce (PIP)

Critérios

- Recém-nascido satisfaz **quatro** ou mais dos seguintes critérios:
  - PN < 1.200 g
  - IG < 32 semanas
  - Internação na UTIN > 5 dias
  - Apgar < 5 aos 5 minutos
  - Restrição do crescimento intra-uterino (CIUR) ou pequeno para a idade gestacional (PIG) (consultar curvas de crescimento)
  - Estada hospitalar > 25 dias
  - Dificuldades alimentares crônicas
  - Vínculo inseguro
  - Suspeita de anormalidade do sistema nervoso central
  - Idade materna < 17 anos *ou* 3 ou mais filhos com idade materna < 20 anos
  - Escolaridade materna < 10 anos
  - Doença crônica ou deficiência no genitor que prejudique os cuidados ao lactente
  - Carência de apoio familiar
  - Alimentação, abrigo e roupa inadequados
  - Investigação aberta ou confirmada de maus-tratos
  - Abuso de substâncias no lar
  - Violência doméstica

Época

- Encaminhamento concluído antes da alta

RP = retinopatia da prematuridade; HIVe = hemorragia intraventricular; LPV = leucomalacia periventricular; PN = peso ao nascer; IG = idade gestacional.

B. Comece as **instruções** cedo a fim de conceder aos cuidadores tempo adequado para processar as informações, praticar as habilidades e fazer perguntas. Torne os protocolos de instruções detalhados e minuciosos. Forneça informações por escrito que a família possa levar para casa como referência (veja a Fig. 16.1 e o Quadro 16.2). Padronize as informações, de modo que cada familiar receba as mesmas informações essenciais. Aborde os cuidados de puericultura, as questões relativas ao desenvolvimento e as informações médicas necessárias. Inclua vários parentes no processo de treinamento, para que os pais recebam o apoio necessário.

C. **Programas transicionais para os pais.** Programe blocos de assistência prática ou mantenha o recém-nascido em alojamento conjunto com os pais na UTIN. Isso maximiza a confiança e competência dos pais e ajuda a fortalecer o vínculo genitor–bebê.

D. Providencia a **transferência de retorno** para um berçário do nível II. Isso permite que a família despenda mais tempo com o lactente e facilita o aprendizado em um ambiente menos sobrecarregado.

E. É crucial **incluir a família** na formulação de todos os planos e, sempre que possível, na escolha dos provedores de serviços.

VIII. A COMUNICAÇÃO COM OS PROVEDORES COMUNITÁRIOS é essencial para uma transição suave para o lar. A identificação precoce do provedor de assistência primária permite atualizações freqüentes das situações complexas. A utilização da rede de provedores de assistência primária juntamente com as normas da

BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER
Membro do CAREGROUP
Boston, MA 02215

UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL
FOLHA DE INSTRUÇÕES DA ALTA

Profissionais que assistem o bebê:
Neonatologista assistente à alta: ____________
Enfermeiro responsável e equipe: ____________
Assistente social: ____________

INFORMAÇÕES AOS PAIS	Revisto	N/A	Assinatura do enfermeiro	Data
Pacote da UTIN para os pais	☐		______	__/__/__
Formulário WIC	☐	☐	______	__/__/__
Caderneta de vacinações	☐	☐	______	__/__/__
Folheto de informações sobre Synagis	☐	☐	______	__/__/__
Folheto de informações sobre hepatite B	☐	☐	______	__/__/__
Outras ______	☐	☐	______	__/__/__

PREPARAÇÃO PARA ALTA	Revisto	Assinatura do enfermeiro	Data
Alimento: leite materno ou fórmula	☐	______	__/__/__
Padrão de evacuações e micções	☐	______	__/__/__
Uso de seringa de bulbo	☐	______	__/__/__
Banho, cuidados à pele e ao cordão umbilical	☐	______	__/__/__
Medição da temperatura	☐	______	__/__/__
Cuidados à circuncisão (se pertinentes)	☐	______	__/__/__
Instrução em RCP	☐	______	__/__/__
Quando telefonar para o médico	☐	______	__/__/__
Instrução sobre assento em automóvel	☐	______	__/__/__
Triagem de assento em automóvel	☐	______	__/__/__
Proteção de infecções	☐	______	__/__/__
Outra ______	☐	______	__/__/__

DATA DA ALTA: __/__/__ Medidas à alta:	Assinatura do enfermeiro	Data
Peso ______ g	______	__/__/__
Comprimento ______ cm	______	__/__/__
Perímetro cefálico ______ cm	______	__/__/__

TRIAGEM NEONATAL ESTADUAL: Exame mais recente: __/__/__

TRIAGEM AUDITIVA NEONATAL: ☐ Passou ☐ Encaminhado (ver assistência de acompanhamento)

NOTAS ADICIONAIS:

ASSISTÊNCIA DE ACOMPANHAMENTO DO BEBÊ

Pediatra Assistente: ☐ N/A
Nome: ______
Telefone: ______
Dia da consulta: __/__/__ Hora: ______

Intervenção Precoce: ☐ N/A
Nome do Centro/Distrito: ______
Telefone: ______
Contato inicial: __/__/__ Data confirmada: __/__/__

Enfermeiro Visitador: ☐ N/A
Nome do Centro/Distrito: ______
Telefone: ______
Data do contato: __/__/__ ☐ Encaminhamento enviado por fax

Programa de Acompanhamento Infantil: (617) 667-1330 ☐ N/A
(<1.500 g – ver critérios no formulário de encaminhamento)
Data do contato: __/__/__ ☐ Encaminhamento enviado por fax

Programa de Neurologia Neonatal: (617) 355-6388 ☐ N/A
Hospital Infantil
(ver critérios no formulário de encaminhamento)
Data do contato: __/__/__

Consultor em Lactação: ☐ N/A
Nome: ______
Telefone: ______

Oftalmologista: ☐ N/A
Nome: ______
Telefone: ______
Data: __/__/__ Hora: ______
☐ Revisão Recomendada aos 8 meses

Triagem Auditiva de Acompanhamento: ☐ N/A
Data: __/__/__ Hora: ______
Local:
☐ Children's Hospital – Fegan 11 (617) 355-6461
☐ Children's Hospital – Lexington (781) 672-2000
☐ HVMA – Kenmore (617) 421-8888
☐ Outras: ______ (__) ___-____

Outras:

Medicação/Suplementos alimentares	Razão	Dose	Quando fornecer	Como fornecer
Verificar se há leite materno armazenado				

Estas informações foram revistas comigo, e minhas perguntas foram respondidas. Autorizo a equipe da UTIN a fornecer as informações necessárias do prontuário médico do meu filho para os provedores/serviços citados acima.

______ Assinatura do pai/mãe ☐ Cópia fornecida aos pais ______ Assinatura do enfermeiro __/__/__ Data

MC0104 Revisto 5/00 Branca – Prontuário Médico Amarela – Pais

Nota: Este formulário contém recomendações gerais e não representa um padrão de assistência profissional determinando obrigação dos profissionais para com os pacientes. Deve-se rever a assistência para satisfazer as necessidades individuais do paciente.

© Beth Israel Deaconess Medical Center

Fig. 16.1 Folha de instruções de alta do recém-nascido.

seguradora prevenirá confusão para uma família já ansiosa. Uma conversação telefônica antes da alta prontamente seguida por envio por fax do resumo de internação (Quadro 16.3) e das cópias de exames hospitalares possibilitará a comunicação ideal. Também pode ser necessário enviar o resumo da internação por fax para os programas de acompanhamento, quando for apropriado.

QUADRO 16.2 Folha Adicional de Instruções de Alta

Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA

Recursos para os pais

No Beth Israel Deaconess Medical Center

- Unidade de Terapia Intensiva Neonatal .... (617) 667-4042
- Escritório do Serviço Social .... (617) 667-3421
- Escritório da Certidão de Nascimento .... (617) 667-4167
- Centro de Aprendizado .... (617) 667-9100

Recursos Comunitários

- **Centro de Controle Toxicológico** .... (617) 232-2120/(800) 682-9211
- **Pronto-socorro do Children's Hospital (Boston)** .... (617) 355-6611
- **Telefone para pais em estresse** .... (800) 632-8188
- **Hotline para Mulheres Espancadas (24 h)** .... (617) 661-7203
- **Hotline para Abuso de Álcool e Drogas** .... (800) 327-5050
- **Mother of Twins Association** .... (781) 646-TWIN
- **Triplets, Moms, and More** .... (339) 449-3261

Aleitamento Materno

- Programa de Lactação BI-Deaconess .... (617) 667-5765
- La Leche League of Massachusetts .... (800) 525-3243
- Escritório do Programa Women, Infants, and Children (WIC) .... (617) 624-6100/(800) 942-1007
- Nursing Mother's Council of Boston Area Childbirth Education (BACE) .... (617) 244-5102

Quando telefonar para o médico de seu filho

Quaisquer alterações súbitas nos padrões habituais de comportamento do bebê:

- Aumento do sono
- Aumento da irritabilidade
- Recusa alimentar

Qualquer um dos seguintes:

- Dificuldades respiratórias
- Lábios, boca ou olhos azulados
- Febre (por temperatura retal) acima de 37,8°C ou (temperatura axilar) acima de 37,5°C, temperatura baixa < 36,1°C (retal)
- Vômitos ou diarréia
- Fraldas secas há > 12 h
- Ausência de defecação por > 4 dias
- Fezes de cor negra ou vermelho-brilhante

Como proteger seu bebê de infecções

O sistema imune do seu bebê ainda é bem imaturo. Isso o deixa vulnerável a resfriados e outras doenças contagiosas. Para protegê-lo(a) de infecções, recomendamos que você faça o seguinte:

- Evite levar seu bebê para lugares fechados aglomerados
- Evite contato com qualquer pessoa que tenha resfriado, gripe ou outra infecção ativa
- Não permita que ninguém fume perto do bebê
- Solicite lavagem das mãos a todas as pessoas que entrarão em contato com seu bebê

Segurança

O estado de Massachusetts exige o uso de assentos em automóveis para todos os lactentes e crianças até a idade mínima de 5 anos e peso acima de 18 kg. Um assento infantil de automóvel aprovado é exigido à alta de todo recém-nascido que deixará o hospital em veículo motorizado particular.

IX. As **ALTERNATIVAS À ALTA PARA O LAR** podem ser temporárias ou permanentes. A integração da criança ao lar pode ser difícil em virtude das necessidades médicas ou da dinâmica familiar. As decisões acerca da alocação alternativa podem ser dolorosas para a família. As alternativas variam amplamente de uma comunidade para outra.

A. A **permanência em lar temporário** coloca o lactente com necessidades especiais em um ambiente domiciliar com cuidadores especialmente treinados. O objetivo final é retornar a criança para o lar da sua família.

QUADRO 16.3 **Diretriz para Ditar o Resumo Temporário/de Alta na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN)**

Diretriz para Preparação do Resumo Temporário/de Alta da UTIN

Departamento de Neonatologia, Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC)

Comece a ditar quando você ouvir o tom

1. Seu nome (soletre).
2. Nome do médico assistente (soletre).
3. Nome do paciente (soletre). *Usar* ***apenas*** *"Menino" ou "Menina" como primeiro nome.*
4. Serviço ("neonatologia").
5. Número de registro do paciente.
6. Data de nascimento e sexo do paciente.
7. Data de internação.
8. Data da alta. *Usar a melhor estimativa. Uma data* ***deve*** *ser mencionada.* Se o resumo for temporário, dizer "data temporária".
9. Anamnese.
   a. Se resumo temporário, especificar datas cobertas e autor/data do resumo prévio.
   b. Incluir razão da internação, peso ao nascer, idade gestacional.
   c. História materna — incluindo exames pré-natais, gestação, parto e nascimento.
10. Exame físico à internação.
   a. Incluir peso, perímetro cefálico e comprimento — registrar percentis.
11. Resumo da evolução hospitalar por sistemas (conciso). Incluir resultados laboratoriais pertinentes
   a. **Respiratório** — Impressão inicial. Surfactante administrado? Nível máximo de assistência. Dias sob ventilação, pressão positiva nas vias respiratórias (CPAP), oxigênio suplementar. Se houve apnéia, relatar como o paciente foi tratado, quando o tratamento terminou e o distúrbio resolvido (níveis se ainda estiver em tratamento).
   b. **Cardiovascular** — Diagnósticos/tratamentos em forma de resumo. Resultados do eco/eletrocardiograma (ECG).
   c. **Líquidos, eletrólitos, nutrição** — História alimentar sucinta. Incluir peso, comprimento e perímetro cefálico recentes.
   d. **Gastrintestinal (GI)** — Diagnósticos e tratamentos pertinentes. Bilirrubina máxima e tratamento instituído.
   e. **Hematologia** — Grupo sanguíneo do paciente, resumo de transfusões, hematócrito (Ht) recente.
   f. **Doenças infecciosas** — Culturas, ciclos de antibióticos.
   g. **Neurologia** — Descrever achados da ultra-sonografia.
   h. **Sensorial** —
      i. *Audição* — "Triagem auditiva foi realizada com respostas auditivas automáticas do tronco encefálico." Resultados. (Se o bebê não passou ou se o exame não foi realizado, indicar data/local para exame de acompanhamento ou recomendar exame antes da alta.)
      ii. Achados oftalmológicos
         - **Não examinado:** paciente deve realizar o primeiro exame em __________
         - **Imaturo:** exame mais recente mostrou imaturidade dos vasos retinianos, mas não RP. Deve-se marcar um exame de acompanhamento para a semana de __________
         - **Olhos com RP:** exame mais recente revelou RP. Deve-se marcar um exame de acompanhamento por oftalmologista pediátrico para __________
         - **Maduro:** exame mais recente mostrou vasos retinianos maduros. Recomenda-se exame de acompanhamento dentro de 6 meses.
   i. **Psicossocial** — Serviço Social do hospital está trabalhando com a família. A assistente social de contato é (nome), e ela pode ser alcançada no telefone __________. O acompanhamento será realizado por (nome da instituição/assistente social e número de telefone). (Se aplicável, mencionar que "o Conselho Tutelar foi acionado.")
12. Condição à alta.
13. Destino à alta (p. ex., lar, [Nível II], [Nível III], assistência crônica).
14. Nome do pediatra de assistência primária (soletrar o nome). Número de telefone __________; fax __________.

(*continua*)

QUADRO 16.3 *(Continuação)*

15. Cuidados/recomendações (resumo rápido para aqueles que responderão pela assistência do lactente).
    a. Alimentação à alta (*se Neosure, recomendar até a idade corrigida de 6 a 9 meses*)
    b. Medicamentos.
    c. Triagem de assento de automóvel.
    d. Resultados da triagem neonatal estadual.
    e. Imunizações recebidas.
    f. Imunizações recomendadas (citar uma a uma).
        i. "A profilaxia do RSV com Synagis deve ser considerada no último mês do outono e durante todo o inverno para os neonatos que satisfaçam qualquer um dos três critérios a seguir: (i) IG < 32 semanas; (ii) IG entre 32 e 35 semanas com dois dos seguintes: assistido em creche durante a estação do RSV, fumante no domicílio, doença neuromuscular, anormalidades nas vias respiratórias; ou irmãos em idade escolar; ou (iii) doença pulmonar crônica."
        ii. "A imunização antiinfluenza deve ser considerada anualmente no outono para todos os lactentes quando eles atingem 6 meses de idade. Antes dessa idade (e durante os primeiros 24 meses de vida da criança), recomenda-se a vacina contra influenza aos contatos domiciliares e aos cuidadores externos."
    g. Consultas de acompanhamento marcadas/recomendadas.
16. Listas de diagnósticos da alta.

RP = retinopatia da prematuridade; RSV = vírus sincicial respiratório.

B. Os **hospitais de reabilitação pediátricos** podem ser usados para o lactente de alto risco que requeira assistência hospitalar contínua porém menos aguda.
C. As **casas de apoio pediátricas** oferecem assistência ampliada em um nível hábil de treinamento.
D. A **assistência terminal** pode ser institucional ou domiciliar. Enfatiza a maximização da qualidade de vida quando a cura não é mais possível.

X. PREOCUPAÇÕES FINANCEIRAS

A. A terapia intensiva neonatal, especialmente para os recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer, situa-se entre as mais dispendiosas de todas as hospitalizações. O seguro-saúde pode não cobrir 100% dos custos.
B. O **acesso à assistência domiciliar** com freqüência é restrito. Autorização prévia é quase universalmente exigida. Os serviços podem ser limitados a um determinado provedor ou por um período de tempo finito.
C. **Custeio alternativo**
   1. **Seguridade social.** Diversos estados possuem programas que não utilizam critérios de renda dos pais e oferecem benefícios de seguro-saúde a lactentes e crianças ou àqueles cuja hospitalização poderá ser prolongada se serviços de assistência domiciliar não forem prestados.
   2. **Auxílio financeiro do governo estadual.** Na maioria dos governos estaduais, as agências de saúde materno-infantil proporcionam algum auxílio financeiro para acompanhamento de certos lactentes cujas famílias satisfaçam critérios financeiros estabelecidos pelo estado. Os serviços variam de estado para estado, mas podem incluir fisioterapia, equipamento e serviços diagnósticos e terapêuticos.
   3. Podem-se pesquisar as **instituições de caridade particulares.** Muitas delas possuem filiais locais que prestam serviços especializados e apoio gratuitamente ou segundo a capacidade de pagamento individual.
   4. As **secretarias públicas de saúde** podem oferecer imunizações e ambulatórios de puericultura a custo zero ou muito baixo.
   5. O **Programa Women, Infants, and Children (WIC)** é financiado pelo governo federal americano e fornece educação nutricional e fórmula suplementar para mulheres grávidas financeiramente elegíveis e a crianças de até 5 anos de idade que sejam avaliadas como sob risco.
D. Os **serviços sociais ou departamentos de atenção continuada** são valiosos para determinar a existência de cobertura e avaliar fontes alternativas de auxílio financeiro.

Leituras Sugeridas

American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Hospital discharge of the high risk neonate-proposed guidelines (RE9812). *Pediatrics* 1998; 102:411–441.

American Academy of Pediatrics, Committee on Children With Disabilities. Pediatric services for infants and children with special health care needs. *Pediatrics* 1993; 92:163–165.

American Academy of Pediatrics, Committee on Practice and Ambulatory Medicine. The role of the primary care pediatrician in the management of high-risk newborn infants. *Pediatrics* 1996; 98(4 PT 1):786–788.

American Academy of Pediatrics, Task force on Infant Positioning and SIDS Positioning and SIDS. Changing concepts of sudden infant death syndrome: Implications for infant sleep environment and sleep position. *Pediatrics.* 2000; 105:650–656.

Damato E. Discharge planning from the neonatal intensive care unit. *J Perinat Neonatal Nurs* 1991; 5(1):43.

Hulseman ML, Lee N. The neonatal ICU graduate: Part I. Common problems. *Am Fam Physician* 1992; 45(3):1301.

Hulseman ML, Lee N. The neonatal ICU graduate: Part II. Fundamentals of outpatient care. *Am Fam Physician* 1992; 45(4):1696.

Hummell P, Cronin J. Home care of the high-risk infant. *Adv Neonatal Care* 2004; 4(6):354–364.

Hutt HL. Home care. In: Kenner C, Brueggemeyer A, Gunderson LP, eds. *Comprehensive neonatal nursing*. Philadelphia: WB Saunders, 1991.

Kenner C, Bagwell G. Assessment and management of the transition to home. In: Kenner C, Brueggemeyer A, Gunderson LP, eds. *Comprehensive neonatal nursing*. Philadelphia: WB Saunders, 1991.

Leonard C. High-risk infant follow-up programs. In: Ballard R, ed. *Pediatric care of the ICN graduate*. Philadelphia: WB Saunders, 1988.

Sherman Michael P, et al. http://www.emedicine.com/pedi/topic2600.htm.

17 CHOQUE

Stella Kourembanas

I. DEFINIÇÃO. Choque é um estado agudo e complexo de disfunção circulatória que resulta no transporte de oxigênio e nutrientes insuficiente para satisfazer as necessidades teciduais. Hipotensão sistêmica é o sinal de apresentação crucial do choque descompensado que depois evolui para acidose metabólica. Contudo, a pressão arterial (PA) normal mais baixa aceitável não está bem estabelecida em recém-nascidos, sobretudo em prematuros. Em conseqüência, a PA que desencadeia a decisão de tratar os neonatos que não têm acidose é algo arbitrária. Um estudo relatou medições contínuas da PA em 103 neonatos de 23 a 43 semanas de gestação. Com base nesses dados, o limite inferior definido estatisticamente da pressão arterial média durante o primeiro dia pós-natal é aproximadamente igual à idade gestacional do recém-nascido. No terceiro dia, contudo, > 90% dos neonatos pré-termo com gestação < 26 semanas têm PA média > 30 mm Hg. Mais de 90% dos neonatos a termo têm PA média > 45 mm Hg imediatamente após o nascimento, com elevação para > 50 mm Hg no terceiro dia pós-natal.

II. ETIOLOGIA. No período pós-natal imediato, regulação anormal da resistência vascular periférica com ou sem disfunção miocárdica é a causa mais freqüente de hipotensão levando ao choque, especialmente em neonatos pré-termo. A hipovolemia também deve ser considerada como uma causa subjacente de choque no contexto de perda hídrica (sangue, plasma, urina excessiva ou perdas hídricas transepidérmicas).

A. A **vasorregulação periférica anormal** pode advir de (i) produção endotelial aumentada ou desregulada de óxido nítrico (NO) no período perinatal transicional, particularmente no recém-nascido pré-termo; (ii) vias neurovasculares imaturas; ou (iii) cascatas pró-inflamatórias que levam à vasodilatação.

B. Hipovolemia. Os cenários comuns de perda hídrica no período neonatal incluem os seguintes:

1. Hemorragia placentária, como descolamento prematuro da placenta ou placenta prévia.
2. Hemorragia fetomaterna (diagnosticada pelo teste de Kleihauer-Betke no sangue materno para pesquisa de eritrócitos fetais).
3. Transfusão fetofetal.
4. Hemorragia intracraniana.
5. Hemorragia pulmonar maciça (p. ex., persistência do canal arterial [PCA]).
6. Coagulação intravascular disseminada (CIVD) ou outras coagulopatias graves.
7. Perda de plasma para o compartimento extravascular, conforme visto nos estados de pressão oncótica baixa ou síndrome de extravasamento capilar (p. ex., sepse).
8. Perdas hídricas extracelulares excessivas, como na depleção de volume por perda hídrica insensível ou diurese inapropriada, comumente vista em neonatos de extremamente baixo peso ao nascer.

C. Disfunção miocárdica. Embora o miocárdio de um recém-nascido normalmente exiba boa contratilidade, diversos insultos perinatais, anormalidades congênitas ou arritmias podem resultar em insuficiência cardíaca:

1. A asfixia intraparto pode causar baixa contratilidade e disfunção dos músculos papilares com insuficiência tricúspide, resultando em baixo débito cardíaco.
2. A disfunção miocárdica pode decorrer de agentes infecciosos (bacterianos ou virais) ou anormalidades metabólicas como hipoglicemia. Pode-se observar miocardiopatia em recém-nascidos de mães diabéticas (RNMD) com ou sem hipoglicemia.
3. Obstrução ao fluxo sanguíneo resultando em redução do débito cardíaco pode ocorrer em muitos defeitos cardíacos congênitos.
   a. Obstruções ao fluxo de entrada
      i. Retorno venoso pulmonar anômalo total.
      ii. *Cor triatriatum*.
      iii. Atresia tricúspide.
      iv. Atresia mitral.
      v. Obstruções adquiridas ao fluxo de entrada podem advir de ar intravascular ou êmbolo trombótico ou de elevação da pressão intratorácica por pressões altas nas vias respiratórias, pneumotórax, pneumomediastino ou pneumopericárdio.
   b. Obstruções ao fluxo de saída
      i. Estenose ou atresia pulmonar.
      ii. Estenose ou atresia aórtica.

iii. Estenose subaórtica hipertrófica em RNMD com comprometimento do trato de saída do ventrículo esquerdo, particularmente quando se utilizam agentes cardiotônicos.
iv. Coarctação da aorta ou interrupção do arco aórtico.
v. Arritmias, se prolongadas. As arritmias supraventriculares, como taquicardia atrial paroxística, são as mais comuns.

III. DIAGNÓSTICO

A. Apresentação clínica. Além de hipotensão e taquicardia (a última nem sempre está presente em neonatos muito prematuros), o choque manifesta-se principalmente por (i) palidez e perfusão cutânea precária, (ii) membros frios, (iii) sinais de letargia no sistema nervoso central e (iv) redução do débito urinário. A disfunção orgânica advém de inadequação do fluxo sanguíneo e da oxigenação, e o metabolismo celular torna-se predominantemente anaeróbico, produzindo ácidos láctico e pirúvico. Portanto, a acidose metabólica freqüentemente reflete circulação inadequada. Em recém-nascidos pré-termo, a diminuição associada do fluxo sanguíneo e da oferta de oxigênio cerebrais durante hipotensão grave predispõe a hemorragia intraventricular e leucomalacia periventricular, com anormalidades do neurodesenvolvimento a longo prazo. Ademais, em neonatos de extremamente baixo peso ao nascer, a vasculatura do córtex cerebral pode responder com vasoconstrição à disfunção miocárdica transitória/choque em vez de vasodilatação, diminuindo ainda mais a perfusão cerebral e elevando o risco de lesão neurológica.

IV. TRATAMENTO.

Usam-se volume, agentes pressóricos e drogas inotrópicas no tratamento do choque no recém-nascido.

A. Volume. Estudos controlados randomizados pequenos apóiam a utilidade de soluções cristalóides isotônicas em vez de soluções de albumina para a expansão aguda do volume, pois são mais facilmente acessíveis, têm menor custo e encerram menos risco de complicações infecciosas. Um dado importante é que a albumina não se mostrou mais eficaz que a solução salina no tratamento da hipotensão. Usa-se uma infusão de 10 a 20 mL/kg de solução salina isotônica para tratar a suspeita de hipovolemia. Transfusões de concentrados de hemácias ou plasma fresco congelado são recomendadas nos casos de perda sanguínea ou CIVD.

B. A medição da **pressão venosa central** (PVC) pode ser útil ao manejo, especialmente em neonatos a termo ou pré-termo tardios. A PVC é medida através de cateter com sua ponta no átrio direito ou na veia cava superior intratorácica. Pode-se introduzir o cateter através da veia umbilical ou por via percutânea através da veia jugular externa ou interna ou subclávia. Em muitos neonatos, a manutenção da PVC em 5 a 8 mm Hg com infusões de volume está associada a melhora do débito cardíaco. Se a PVC ultrapassar 5 a 8 mm Hg, volume adicional em geral não será proveitoso. A PVC é influenciada por fatores não-cardíacos, como pressões do respirador, e por fatores cardíacos, como a função da valva tricúspide. Ambos os tipos de fatores podem influenciar a interpretação e a utilidade das medições da PVC.

C. A correção de fatores inotrópicos negativos como hipoxia, acidose, hipoglicemia e outras perturbações metabólicas aumenta o débito cardíaco. Além disso, a hipocalcemia é freqüente em neonatos com insuficiência circulatória, sobretudo se eles receberam grandes volumes de ressuscitamento hídrico; deve-se corrigi-la. Nesse contexto, o cálcio freqüentemente produz uma resposta inotrópica positiva. O gluconato de cálcio a 10% (1 mL/kg) é infundido lentamente se os níveis de cálcio ionizado estiverem baixos.

D. Agentes inotrópicos positivos

1. As **aminas simpaticomiméticas** são usadas comumente em neonatos. As vantagens incluem rapidez de início, capacidade de controlar a dose e meia-vida ultracurta.
   a. A **dopamina** é uma catecolamina de ocorrência natural. A dopamina exógena ativa seus receptores de maneira dose-dependente. Em doses baixas (0,5 a 2 μg/kg/minuto), estimula os receptores dopaminérgicos periféricos (DA_1 e DA_2) e aumenta o fluxo sanguíneo renal, mesentérico e coronariano com pouco efeito sobre o débito cardíaco. Em doses intermediárias (2 a 6 μg/kg/minuto), exerce efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos (β-1 e β-2). Em doses altas (6 a 10 μg/kg/minuto), a dopamina estimula os receptores adrenérgicos α-1 e α-2 e os receptores serotoninérgicos, resultando em vasoconstrição e aumento da resistência vascular periférica. A dopamina em alta dose também aumenta o retorno venoso. Em neonatos pré-termo, a dopamina pode estimular os receptores α em doses menores. O aumento da contratilidade miocárdica depende em parte das reservas miocárdicas de epinefrina. Tem-se usado a dopamina em altas taxas de infusão (> 25 μg/kg/minuto) para normalizar a PA em recém-nascidos pré-termo sem efeitos vasoconstritores deletérios, provavelmente devido à menor sensibilidade cardiovascular a agentes simpaticomiméticos que é prevalente nesses neonatos.
   b. A **dobutamina** é uma catecolamina sintética com efeitos inotrópicos relativamente cardiosseletivos. Em doses de 5 a 15 μg/kg por minuto, a dobutamina aumenta o débito cardíaco (receptores α-1) com pouco efeito sobre a freqüência cardíaca. A dobutamina pode reduzir a resistência vascular sistêmica (RVS) (receptores β). A dobutamina é freqüentemente usada com a dopamina para aumentar o débito cardíaco nos casos de função miocárdica reduzida, pois seus efeitos inotrópicos, à diferença daqueles da dopamina, são independentes das reservas de norepinefrina. Contudo, como a hipotensão advém de RVS reduzida na maioria dos recém-nascidos não asfixiados, a dopamina continua a ser o tratamento pressórico de primeira linha.
   c. A **epinefrina** aumenta a contratilidade miocárdica e a resistência vascular periférica (receptores β e α). Não é uma droga de primeira linha em recém-nascidos; contudo, pode ser eficaz nos pacientes

refratários à dopamina. A epinefrina pode ser útil em distúrbios como sepse, quando a baixa perfusão decorre de vasodilatação periférica. A dose inicial é 0,05 a 0,1 μg/kg/minuto e pode ser aumentada rapidamente quando necessário, enquanto as taxas de infusão de dopamina são reduzidas. A epinefrina é uma terapia adjuvante eficaz à dopamina porque as reservas cardíacas de norepinefrina são prontamente exauridas com infusões prolongadas de dopamina em taxas mais altas.

2. A **milrinona** é um inibidor da fosfodiesterase-III que aumenta o conteúdo intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) preferencialmente no miocárdio, elevando a contratilidade cardíaca. Aumenta a função miocárdica diastólica mais rapidamente que a dobutamina. A milrinona também diminui a resistência vascular pulmonar (RVP) e a RVS por meio da elevação dos níveis de AMPc no músculo liso vascular, o que exige a administração de volume e dopamina para aumentar a RVS.
3. **Outros agentes**
   a. Os **corticosteróides** podem ser úteis em neonatos extremamente prematuros com hipotensão refratária à expansão do volume e vasopressores, porém sua aplicação não foi explorada adequadamente em estudos clínicos. A hidrocortisona estabiliza a PA através de múltiplos mecanismos. Induz a expressão dos receptores adrenérgicos cardiovasculares, que estão sub-regulados pelo uso prolongado de agentes simpaticomiméticos e também inibe o metabolismo das catecolaminas. Além disso, alguns neonatos extremamente pré-termo têm insuficiência supra-renal, sobretudo no contexto de doença prolongada. Após a administração de hidrocortisona, há aumento rápido da disponibilidade intracelular de cálcio, resultando em maior responsividade a agentes adrenérgicos. A resposta da PA é evidente desde 2 horas após o tratamento com hidrocortisona. Para a hipotensão refratária, pode-se utilizar a hidrocortisona na dose de 1 mg/kg. Se a dose for eficaz, pode-se repeti-la a cada 12 horas por 2 a 3 dias, especialmente caso se documentem baixos níveis séricos de cortisol antes do tratamento com hidrocortisona. Esteróides em doses altas foram usados na sepse, mas sua eficácia permanece controversa, talvez porque a administração seja instituída em estágios avançados da evolução clínica, depois que a cascata de mediadores inflamatórios já começou.
   b. A **vasopressina** foi estudada principalmente em adultos para o tratamento de choque, porém relatos recentes sugerem eficácia terapêutica no tratamento do choque com vasodilatação em crianças. A vasopressina é um hormônio que participa primariamente da regulação pós-natal da homeostase hídrica, mas também exerce um papel importante na manutenção do tônus vascular no contexto de instabilidade hemodinâmica. Pode ocorrer deficiência de vasopressina na hipotensão resistente a catecolaminas durante a evolução de sepse, daí sua eficácia descrita para o choque com vasodilatação. A vasopressina não é utilizada rotineiramente no tratamento do choque neonatal, mas pode ser uma opção terapêutica no contexto de vasorregulação periférica anormal, como ocorre na sepse. Um efeito benéfico adicional pode ser sua ação inibitória nos aumentos induzidos por NO do segundo mensageiro monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), um sinal vasodilatador potente que predomina no contexto de sepse por aumento da síntese de NO induzida por endotoxinas/inflamação.

V. CENÁRIOS CLÍNICOS TÍPICOS DO CHOQUE NO RECÉM-NASCIDO E SEU TRATAMENTO

A. Neonato de muito baixo peso ao nascer (MBPN) no período pós-natal imediato

1. A fisiologia inclui tônus vasomotor débil, miocárdio imaturo que é mais sensível a alterações na pós-carga e produção desregulada de NO.
2. O tratamento recomendado é dopamina e o uso criterioso de volume, se houver suspeita de hipovolemia. É importante não fornecer infusões de grandes volumes devido a sua associação a risco mais alto de displasia broncopulmonar relatado no neonato prematuro.

B. Depressão perinatal no neonato pré-termo ou a termo

1. A fisiologia envolve a liberação de catecolaminas endógenas, levando a RVS normal ou aumentada clinicamente manifestada por palidez, pele mosqueada, hipoperfusão e disfunção miocárdica. O recém-nascido provavelmente está euvolêmico e pode ter hipertensão pulmonar associada.
2. O tratamento recomendado é dopamina com ou sem dobutamina até 10 μg/kg/minuto. Pode-se usar a milrinona para reduzir a pós-carga e estimular o inotropismo, sem risco de lesão miocárdica adicional devido à exposição excessiva a catecolaminas. Nos casos com hipertensão pulmonar associada, o uso de NO inalante justifica-se para neonatos com gestação > 34 semanas. Alguns neonatos podem manifestar choque com vasodilatação e se beneficiam de doses elevadas de dopamina em vez de milrinona. A cor e a perfusão da pele do paciente ao exame físico podem ser usadas para orientar o tratamento.

C. Neonato pré-termo com PCA

1. A fisiologia inclui "furto" ductal comprometendo a perfusão de órgãos vitais e aumento do *shunt* esquerdo-direita, com maior risco de hemorragia pulmonar.
2. O tratamento recomendado consiste em evitar a dopamina em dose alta (> 10 μg/kg/minuto), porque o seu uso aumentaria o *shunt* esquerdo-direita e reduziria ainda mais a perfusão de órgãos vitais. Usa-se a dobutamina ou milrinona para promover o inotropismo cardíaco. Ajusta-se a ventilação de modo a aumentar a RVP por aumento da pressão expiratória final positiva (PEEP), manutenção de hipercapnia permissiva e prevenção de hiperoxigenação.

D. Choque séptico

1. A fisiologia inclui hipovolemia relativa, disfunção miocárdica e vasodilatação periférica.

2. O tratamento compreende ressuscitamento hídrico com solução cristalóide (10–30 mL/kg), que deve ser repetido se necessário, e administração de dopamina, 5–40 μg/kg/minuto, com ou sem epinefrina, 0,05 a 0,3 μg/kg/minuto. Pode-se obter um ecocardiograma para avaliar a função cardíaca, o estado do volume e o *shunt* intracardíaco. Considere a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) em neonatos com gestação > 34 semanas se eles não responderem a essas intervenções.

E. Neonatos pré-termo com hipotensão "resistente a agentes pressóricos"

1. Uma proporção dos recém-nascidos de MBPN torna-se dependente de doses intermediárias a altas de agentes pressóricos (em geral dopamina) além dos primeiros dias pós-natais. As etiologias abrangem deficiência relativa de cortisol, insuficiência supra-renal e sub-regulação dos receptores adrenérgicos.
2. Considere a hidrocortisona em dose baixa (3 mg/kg/dia por 3–5 dias) após a coleta de amostra para nível sérico de cortisol. A hidrocortisona pode ser preferível a doses equivalentes de dexametasona devido ao efeito mineralocorticóide adicional da primeira. Os estudos apóiam a eficácia da hidrocortisona na elevação da PA dentro de 2 horas após administração, porém ainda não se investigaram os efeitos neurológicos a longo prazo desse tratamento no recém-nascido de MBPN. Ademais, devido a um relato publicado de possível aumento da incidência de perfuração intestinal em neonatos tratados com hidrocortisona que também receberam indometacina, o uso concomitante dessas drogas não é recomendado até que se realizem estudos maiores.

Leituras Sugeridas

Seri I, Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transition period. *Early Hum Dev* 2005; 81:405–411.

Short BL Van Meurs K, Evans JR, et al. Summary proceedings from the cardiology group on cardiovascular instability in preterm infants. *Pediatrics* 2006; 117:S34–S39.

18 HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL

Camilia R. Martin e John P. Cloherty

I. INTRODUÇÃO. O nível sérico de bilirrubina normal no adulto é < 1 mg/dL. Os adultos mostram icterícia quando o nível sérico de bilirrubina é > 2 mg/dL, e os recém-nascidos, quando o nível é > 7 mg/dL. Vinte e cinco a 50% de todos os neonatos a termo e percentagem mais alta dos prematuros apresentam icterícia clínica. Ademais, 6,1% dos recém-nascidos a termo sadios têm nível sérico máximo de bilirrubina > 12,9 mg/dL. Um nível sérico de bilirrubina > 15 mg/dL é encontrado em 3% dos neonatos a termo normais. **O exame físico não é uma medida confiável da bilirrubina sérica.**

A. Origem da bilirrubina. A bilirrubina provém da degradação de proteínas contendo heme no sistema reticuloendotelial. O recém-nascido normal produz 6 a 10 mg de bilirrubina/kg/dia, em oposição à produção de 3 a 4 mg/kg/dia no adulto.

1. A principal proteína que contém heme é a **hemoglobina dos eritrócitos.** A hemoglobina liberada de hemácias senescentes no sistema reticuloendotelial é a origem de 75% de toda a bilirrubina produzida. Um grama de hemoglobina produz 34 mg de bilirrubina. A liberação acelerada de hemoglobina pelos eritrócitos é a causa de hiperbilirrubinemia na isoimunização (p. ex., incompatibilidade por Rh e ABO), anormalidades bioquímicas eritrocitárias (p. ex., deficiências de glicose-6-fosfato-desidrogenase [G6PD] e piruvatoquinase), morfologia anormal dos eritrócitos (p. ex., esferocitose hereditária [EH]), sangue seqüestrado (p. ex., equimoses e cefalo-hematoma) e policitemia.
2. Os demais 25% da bilirrubina denominam-se **bilirrubina marcada precocemente.** Provém da hemoglobina liberada por eritropoiese ineficaz na medula óssea, de outras proteínas contendo heme nos tecidos (p. ex., mioglobina, citocromos, catalase e peroxidase) e do heme livre.

B. Metabolismo da bilirrubina. O anel heme das proteínas que contêm heme é oxidado nas células reticuloendoteliais em **biliverdina** pela enzima microssômica heme-oxigenase. Essa reação libera **monóxido de carbono (CO)** (excretado pelo pulmão) e **ferro** (reutilizado). Então, a biliverdina é reduzida em bilirrubina pela enzima **biliverdina-redutase**. O catabolismo de 1 mol de hemoglobina produz 1 mol, cada, de CO e bilirrubina. O aumento da produção de bilirrubina, medida pelas taxas de excreção de CO, responde pelos níveis de bilirrubina mais altos em neonatos asiáticos, gregos e norte-americanos nativos.

1. **Transporte.** A bilirrubina é apolar, hidroinsolúvel e transportada até os hepatócitos ligada à **albumina** sérica. A bilirrubina ligada à albumina geralmente não entra no sistema nervoso central (SNC), e acredita-se ser atóxica. O deslocamento da bilirrubina da albumina por drogas, como as sulfonamidas, ou por ácidos graxos livres (AGL) em altas relações molares de AGL:albumina, pode aumentar a toxicidade da bilirrubina (veja o Quadro 18.1).
2. **Captação.** A bilirrubina apolar lipossolúvel (dissociada da albumina) atravessa a membrana plasmática do hepatócito e liga-se principalmente à **ligandina** citoplasmática (proteína Y) para transporte ao retículo endoplasmático liso. O fenobarbital eleva a concentração de ligandina.
3. **Conjugação.** A bilirrubina não-conjugada (BNC) (indireta) é convertida na bilirrubina conjugada (BC) (direta) hidrossolúvel no retículo endoplasmático liso pela **difosfato de uridina-glicuronil-transferase (UDPG-T).** Essa enzima é induzível pelo fenobarbital e catalisa a formação de monoglicuronídeo de bilirrubina. O monoglicuronídeo é ainda conjugado em diglicuronídeo de bilirrubina. As formas mono e diglicuronídeo de BC são excretadas nos canalículos biliares contra um gradiente de concentração.

   As deficiências hereditárias e os polimorfismos do gene da enzima de conjugação causam hiperbilirrubinemia grave em neonatos. Descreveram-se **polimorfismos do gene da bilirrubina-uridina-5'-difosfato-glicuroniltransferase (UGT1A1)** que diminuem a expressão da enzima UDPG-T. A **mutação de TATA box** é a mutação mais comumente encontrada, e, na população ocidental, está implicada na síndrome de Gilbert. Em vez das habituais seis repetições (TA) na região promotora, há uma repetição extra do par de bases (TA), resultando em sete repetições (TA) ([TA]7TAA). A freqüência estimada do alelo entre brancos é 0,33 a 0,4, e entre asiáticos é menor, 0,15. Sozinha, essa mutação pode não gerar hiperbilirrubinemia neonatal significativa; contudo, na presença de outros fatores de risco de hiperbilirrubinemia (deficiência de G6PD, incompatibilidade por ABO, EH e icterícia do leite materno), essa mutação pode conferir um risco significativo de hiperbilirrubinemia neonatal. A mutação **211G → A (G71R)** é encontrada com freqüência aumentada entre a população japonesa, e a presença isolada dessa mutação (homozigoto ou heterozigoto) pode acarretar atividade enzimática reduzida e hiperbilirrubinemia neonatal. Esta também é a mutação mais comum em pacientes japoneses com a síndrome

QUADRO 18.1 **Drogas que Deslocam Significativamente a Bilirrubina da Albumina *in vitro***

Sulfonamidas
Moxalactam
Ácido fusídico
Meios de contraste radiográficos para colangiografia (iodipamida de sódio, ipodato de sódio, ácido iopanóico, ioglicamato de meglumina)
Aspirina
Apazona
Tolbutamida
Infusões rápidas de conservantes da albumina (caprilato de sódio e *N*-acetiltriptofano)
Infusões rápidas de ampicilina
AGL de cadeia longa em altas relações molares de AGL:albumina

AGL = ácido graxo livre.
Fonte: De Roth P, Rolin RA. Controversial topics in kernicterus. *Clin Perinatol* 1988;15:970.

de Gilbert. A mutação G71R não foi detectada na população branca. Outras mutações foram descritas, como a **1456T → G** e a **mutação de CAT box** (CCAAT → GTGCT); contudo, sabe-se menos sobre essas mutações e são necessárias novas pesquisas para determinar o papel delas no desenvolvimento de hiperbilirrubinemia não-fisiológica no recém-nascido. As diferenças populacionais nas freqüências de alelos podem explicar parte da variação racial e étnica observada na ocorrência de icterícia.

4. **Excreção.** A BC na árvore biliar entra no trato gastrintestinal (GI) e é então eliminada nas fezes, que contêm grandes quantidades de bilirrubina. A BC normalmente não é reabsorvida no intestino, a menos que seja reconvertida em BNC pela enzima intestinal **β-glicuronidase.** A reabsorção da bilirrubina pelo trato GI e o transporte de volta ao fígado para reconjugação denomina-se **circulação entero-hepática.** As bactérias intestinais podem impedir a circulação entero-hepática de bilirrubina convertendo a BC em **urobilinóides**, que não são substratos para a β-glicuronidase. Os distúrbios que aumentam a circulação entero-hepática incluem redução da alimentação enteral, atresias intestinais, íleo paralítico meconeal e doença de Hirschsprung.
5. **Metabolismo da bilirrubina fetal.** A maior parte da BNC formada pelo feto é depurada pela placenta para a circulação materna. A formação de BC é limitada no feto em virtude do fluxo sanguíneo hepático fetal reduzido, escassez de ligandina hepática e atividade de UDPG-T diminuída. A pequena quantidade de BC excretada no intestino fetal geralmente é hidrolisada pela β-glicuronidase e reabsorvida. A bilirrubina é normalmente encontrada no líquido amniótico com 12 semanas de gestação e desaparece com 37 semanas. Observam-se níveis elevados de bilirrubina no líquido amniótico na doença hemolítica do recém-nascido e na obstrução intestinal fetal distal aos ductos biliares.

II. HIPERBILIRRUBINEMIA FISIOLÓGICA. O nível sérico de BNC da maioria dos recém-nascidos eleva-se para > 2 mg/dL na primeira semana de vida. Esse nível costuma subir em neonatos a termo até um pico de 6 a 8 mg/dL aos 3 dias de vida e, então, cai. Uma elevação até 12 mg/dL está dentro da faixa fisiológica. Em neonatos prematuros, o pico pode ser de 10 a 12 mg/dL no quinto dia de vida, possivelmente subindo até > 15 mg/dL sem qualquer anormalidade específica do metabolismo da bilirrubina. Níveis < 2 mg/dL podem não ser encontrados até 1 mês de idade em neonatos a termo e prematuros. Essa "icterícia normal" é atribuída aos seguintes mecanismos:

A. Aumento da produção de bilirrubina devido a
1. Maior volume de eritrócitos por quilograma e menor sobrevida dos eritrócitos (90 *versus* 120 dias) em recém-nascidos em comparação com adultos.
2. Aumento da eritropoiese ineficaz e da renovação das outras proteínas contendo heme que não a hemoglobina.

B. Aumento da circulação entero-hepática causada por altos níveis de β-glicuronidase intestinal, preponderância de monoglicuronídeo em vez de diglicuronídeo de bilirrubina, número reduzido de bactérias intestinais e diminuição da motilidade intestinal com evacuação deficiente de mecônio repleto de bilirrubina.

C. Defeito na captação da bilirrubina plasmática causado por escassez de ligandina e ligação de outros ânions à ligandina.

D. Defeito na conjugação devido à menor atividade de UDPG-T.

E. Redução da excreção hepática de bilirrubina.

III. HIPERBILIRRUBINEMIA NÃO-FISIOLÓGICA. A icterícia não-fisiológica às vezes não é facilmente distinguível da icterícia fisiológica. As seguintes situações sugerem hiperbilirrubinemia não-fisiológica e exigem investigação (veja a Fig. 18.1 e o Quadro 18.2):

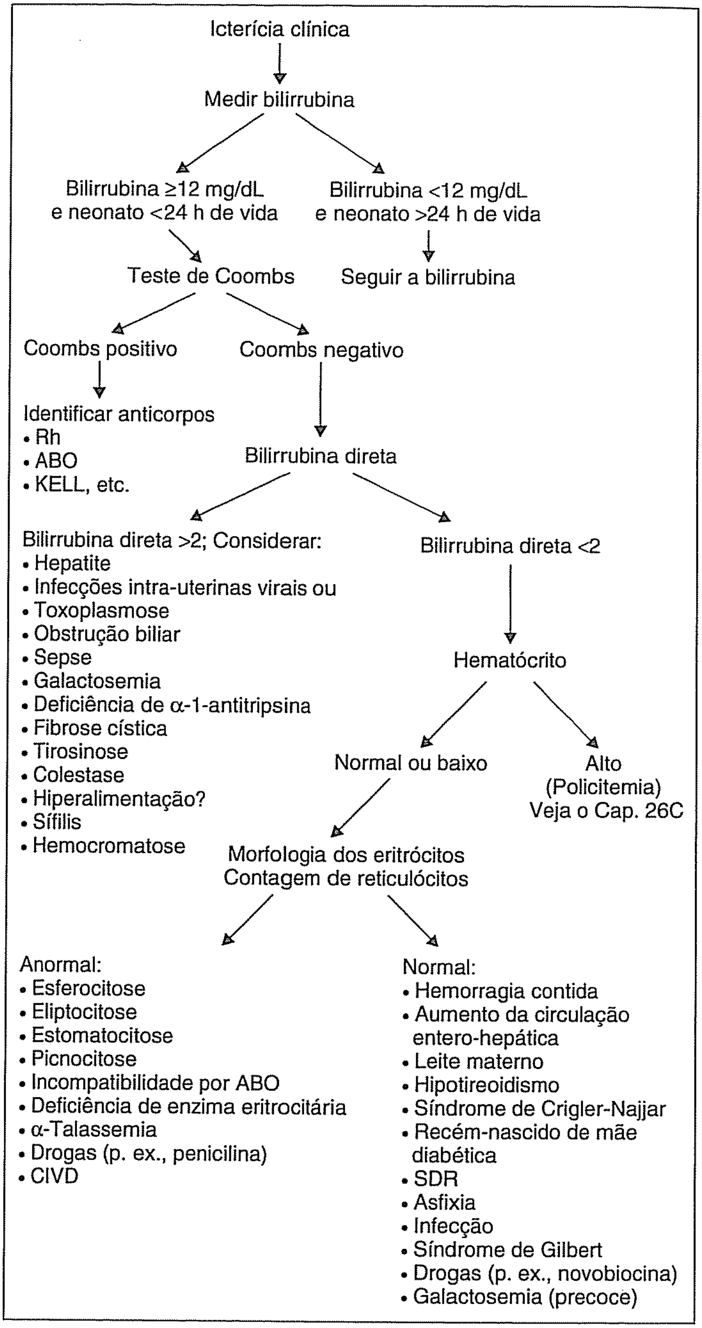


Fig. 18.1 Diagnóstico da etiologia de hiperbilirrubinemia. Rh = fator Rhesus; CIVD = coagulação intravascular disseminada; SDR = síndrome de desconforto respiratório.

QUADRO 18.2 Causas de Hiperbilirrubinemia Neonatal

Produção excessiva	Secreção deficiente	Misto	Mecanismo incerto
Incompatibilidade fetomaterna de grupos sanguíneos (p. ex., Rh, ABO)	**Distúrbios metabólicos e endócrinos**	Sepse	Neonatos chineses, japoneses, coreanos e índios norte-americanos (ver discussão sobre polimorfismo, seção I.B.3)
Esferocitose, eliptocitose, estomatocitose hereditárias	Galactosemia	Infecções intra-uterinas	Icterícia do leite materno
Anemias hemolíticas não-esferocitárias	Icterícia não-hemolítica familiar tipos 1 e 2 (síndrome de Crigler-Najjar)	Toxoplasmose	
Deficiência de G6PD e drogas	Doença de Gilbert	Rubéola	
Deficiência de piruvatoquinase	Hipotireoidismo	CIVD	
Deficiências de outras enzimas eritrocitárias	Tirosinose	Herpes simples	
α-Talassemia	Hipermetioninemia	Sífilis	
δ-β-Talassemia	Drogas e hormônios	Hepatite	
Hemólise adquirida devida a vitamina K, nitrofurantoína, sulfonamidas, antimaláricos, penicilina, ocitocina, bupivacaína ou infecção	Novobiocina	Síndrome de desconforto respiratório	
Sangue extravascular	Pregnanediol	Asfixia	
Petéquias	Síndrome de Lucy-Driscoll	Recém-nascido de mãe diabética	
Hematomas	Recém-nascido de mãe diabética	Eritroblastose fetal grave	
Hemorragia pulmonar, cerebral ou oculta	Prematuridade		
Policitemia	Hipopituitarismo e anencefalia		
Transfusão fetomaterna ou fetofetal	**Distúrbios obstrutivos**		
Ligadura tardia do cordão umbilical	Atresia biliar*		
Aumento da circulação entero-hepática	Síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor*		
Estenose pilórica*	Cisto de colédoco*		
Atresia ou estenose intestinal, incluindo pâncreas anular	Fibrose cística (bile espessada)*		
Doença de Hirschsprung	Tumor* ou faixa* (obstrução extrínseca)		
Íleo paralítico meconeal e/ou síndrome do tampão de mecônio	Deficiência de α-1-antitripsina*		
Jejum ou hipoperistalse por outras causas	Nutrição parenteral		
Íleo paralítico induzido por droga (hexametônio)			
Sangue deglutido			

G6PD = glicose-6-fosfato-desidrogenase; CIVD = coagulação intravascular disseminada; como no TORCH (toxoplasmose, outras, rubéola, citomegalovírus, herpes simples).
*A icterícia pode não ser observada no período neonatal.
Fonte: Modificado de Odell GB, Poland RL, Nostrea E Jr. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Klaus MH, Fanaroff A, eds. *Care of the high risk neonate.* Philadelphia: WB Saunders, 1973, Capítulo 11.

A. **Situações gerais** (veja os Quadros 18.3 e 18.4)
1. Início da icterícia antes de 24 horas de vida.
2. Qualquer elevação da bilirrubina sérica que exija fototerapia (veja as Figs. 18.2–18.4 e VI.D).
3. Elevação dos níveis séricos de bilirrubina > 0,5 mg/dL/hora.
4. Sinais de doença subjacente em qualquer recém-nascido (vômitos, letargia, recusa alimentar, perda ponderal excessiva, apnéia, taquipnéia ou instabilidade da temperatura).
5. Icterícia persistindo após 8 dias em neonato a termo ou após 14 dias em neonato prematuro.

B. **Anamnese**
1. História familiar de icterícia, anemia, esplenectomia ou doença precoce da vesícula biliar sugere anemia hemolítica hereditária (p. ex., esferocitose, deficiência de G6PD).
2. História familiar de doença hepática sugere galactosemia, deficiência de α_1-antitripsina, tirosinose, hipermetioninemia, doença de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar tipos I e II ou fibrose cística.
3. Origem étnica ou geográfica associada a hiperbilirrubinemia (asiáticos do leste, gregos e índios norte-americanos) (veja as possíveis influências genéticas em I.B.3).
4. Um irmão com icterícia ou anemia sugere incompatibilidade de grupos sanguíneos, icterícia do leite materno ou síndrome de Lucey-Driscoll.
5. Doenças maternas durante a gravidez podem sugerir infecção congênita viral ou por toxoplasmose. Os recém-nascidos de mães diabéticas tendem a apresentar hiperbilirrubinemia (veja o Cap. 2A).
6. As drogas maternas podem interferir na ligação da bilirrubina à albumina, trazendo a bilirrubina tóxica a níveis relativamente baixos (sulfonamidas) ou induzir hemólise em neonatos com deficiência de G6PD (sulfonamidas, nitrofurantoína, antimaláricos).
7. A história do parto e do nascimento pode revelar traumatismo associado a sangramento extravascular e hemólise. O uso de ocitocina pode estar associado a hiperbilirrubinemia, mas isso é controverso. Os neonatos asfixiados podem ter níveis elevados de bilirrubina causados por incapacidade do fígado de processar a bilirrubina ou por hemorragia intracraniana. Retardo na ligadura do cordão umbilical pode estar associado a policitemia neonatal e aumento da carga de bilirrubina.
8. A história do recém-nascido pode mostrar retardo ou baixa freqüência de defecações, o que pode advir de baixa ingestão calórica ou obstrução intestinal e aumentar a circulação entero-hepática de bilirrubina. A baixa ingestão calórica também pode diminuir a captação hepática de bilirrubina. Vômitos podem decorrer de sepse, estenose pilórica ou galactosemia.
9. **Aleitamento materno.** Estabeleceu-se uma distinção entre icterícia do leite materno, na qual acredita-se que a icterícia advenha do próprio leite materno, e icterícia da amamentação, na qual a baixa ingestão calórica pode ser responsável.
   a. A **icterícia do leite materno** é de início tardio e tem incidência em recém-nascidos a termo de 2 a 4%. No 4º dia, em vez da queda habitual, o nível sérico de bilirrubina continua a subir e pode atingir 20 a 30 mg/dL aos 14 dias de vida. Se o aleitamento materno for continuado, os níveis podem permanecer elevados e depois cair lentamente com 2 semanas de idade, retornando ao normal entre 4 e 12 semanas de idade. Se o aleitamento materno for interrompido, o nível de bilirrubina cairá rapidamente em 48 horas. Se a amamentação for reiniciada, a bilirrubina pode subir 2 a 4 mg/dL, mas em geral não atinge o nível alto prévio. Tais neonatos mostram bom ganho de peso, têm resultados normais das provas de função hepática (PFH) e não exibem evidências de hemólise. As mães de neonatos com icterícia do leite materno apresentam taxa de recorrência de 70% em gestações futuras (veja as possíveis influências genéticas em I.B.3). O mecanismo da icterícia do leite materno verdadeira é desconhecido, mas acredita-se advir de um fator não identificado (ou fatores) no leite materno que interfere no metabolismo da bilirrubina. Ademais, em comparação com neonatos alimentados com fórmula, aqueles alimentados ao seio são mais propensos a ter circulação entero-hepática aumentada porque ingerem a β-glicuronidase presente no leite materno, sofrem colonização mais lenta por bactérias intestinais que convertem a BC em urobilinóides e excretam menos fezes. Há relatos de *kernicterus* em recém-nascidos a termo alimentados ao seio de outro modo sadios.
   b. **Icterícia da amamentação.** Os neonatos que são alimentados ao seio exibem níveis de bilirrubina mais altos após o terceiro dia de vida em comparação com neonatos alimentados com fórmula. As diferenças nos níveis de bilirrubina não costumam ser clinicamente significativas. A incidência de níveis máximos de bilirrubina > 12 mg/dL em neonatos a termo alimentados ao seio é de 12 a 13%. O principal fator que se acredita ser responsável pela icterícia da amamentação é uma ingestão reduzida de leite, que aumenta a circulação entero-hepática.

C. **Exame físico.** Detecta-se icterícia branqueando a pele por pressão digital para observar a sua cor e a dos tecidos subcutâneos. A icterícia progride em direção cefalocaudal. Os níveis de bilirrubina mais altos estão associados a icterícia abaixo dos joelhos e nas mãos. Contudo, a inspeção visual não é um indicador fidedigno dos níveis séricos de bilirrubina.

Os recém-nascidos ictéricos devem ser examinados à procura dos seguintes achados físicos:
1. **Prematuridade.**
2. **Pequenos para a idade gestacional (PIG),** os quais podem estar associados a policitemia e infecções *in utero*.

QUADRO 18.3 **Marcação do Acompanhamento**

Neonato recebe alta	Deve ser atendido até a idade de
Antes de 24 h de vida	72 h
Entre 24 e 47,9 h	96 h
Entre 48 e 72 h	120 h

Para alguns recém-nascidos que recebem alta antes de 48 h, duas consultas de acompanhamento podem ser necessárias, a primeira entre 24 e 72 h e a segunda entre 72 e 120 h. Deve-se utilizar o discernimento clínico ao marcar o acompanhamento. Deve-se oferecer acompanhamento antecipado ou mais freqüente àqueles que tenham fatores de risco para hiperbilirrubinemia (Quadro 18.4), enquanto os neonatos que à alta têm pouco ou nenhum fator de risco podem ser atendidos a intervalos mais longos.
Fonte: Reimpresso com permissão do Subcomitê de Hiperbilirrubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297–316.

QUADRO 18.4 **Fatores de Risco para Hiperbilirrubinemia Grave em Recém-nascidos com Idade Gestacional ≥ 35 Semanas (em Ordem Aproximada de Importância)**

Principais fatores de risco
- Nível pré-alta de BST ou BTc na zona de alto risco (Fig. 18.3)
- Icterícia observada nas primeiras 24 h
- Incompatibilidade de grupos sanguíneos com teste da antiglobulina direto positivo, outra doença hemolítica conhecida (p. ex., deficiência de G6PD), $COCF_c$ elevado
- Idade gestacional de 35–36 semanas
- Irmão prévio recebeu fototerapia
- Cefalo-hematoma ou equimoses significativas
- Aleitamento materno exclusivo, particularmente se a amamentação não estiver indo bem e a perda ponderal for excessiva
- Origem do Leste Asiático

Fatores de risco menores
- Nível pré-alta de BST ou BTc na zona de risco intermediário alto
- Idade gestacional de 37–38 semanas
- Icterícia observada antes da alta
- Irmão prévio com icterícia
- Recém-nascido macrossômico de mãe diabética
- Idade materna ≥ 25 anos
- Sexo masculino

Risco reduzido (esses fatores estão associados a redução do risco de icterícia significativa, citados em ordem decrescente de importância)
- Nível de BST ou BTc na zona de baixo risco (Fig. 18.3)
- Idade gestacional ≥ 41 semanas
- Alimentação exclusiva com mamadeira
- Raça negra*
- Alta hospitalar após 72 h

*Raça definida pela descrição da mãe.
BST = bilirrubina sérica total; BTc = bilirrubina transcutânea; G6PD = glicose-6-fosfato-desidrogenase; $COCF_c$ = monóxido de carbono corrente final.
Fonte: Reimpresso com permissão do Subcomitê de Hiperbilirrubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297–316.

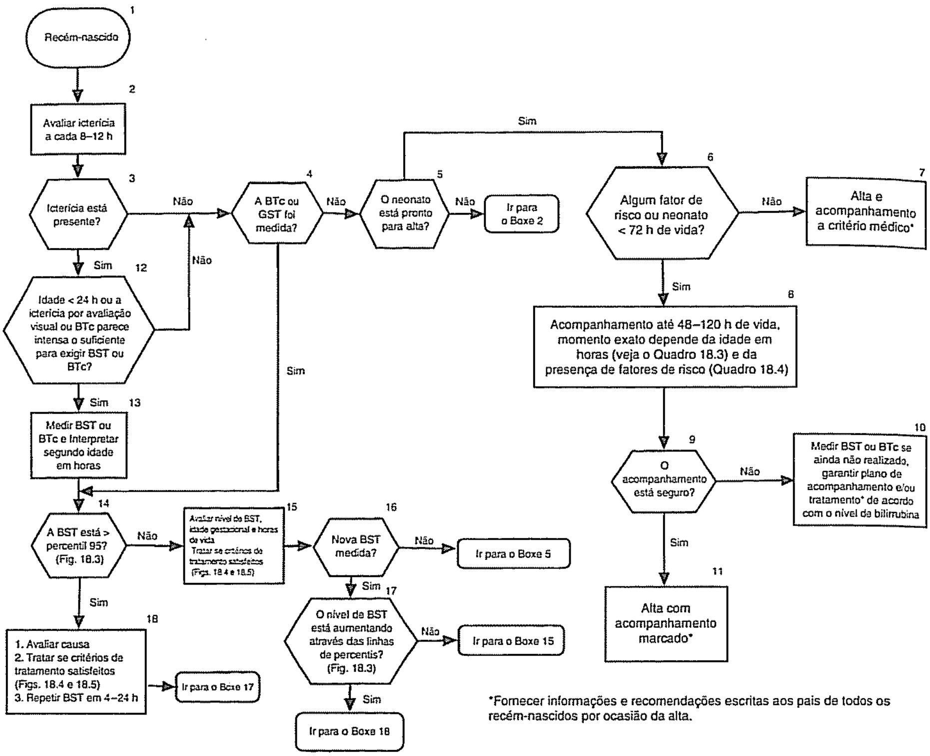
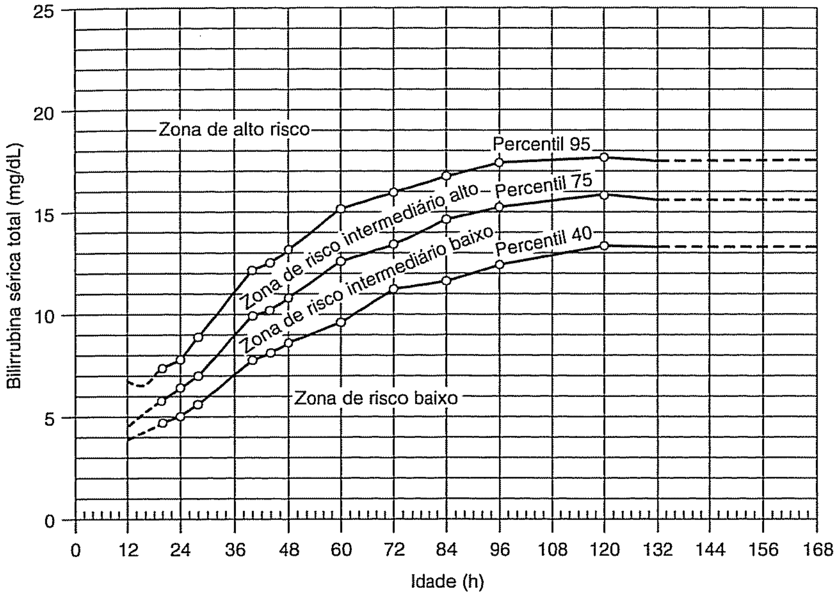


Fig. 18.2 Algoritmo para o manejo de icterícia no berçário. BST = bilirrubina sérica total; BTc = bilirrubina transcutânea. (Reimpresso com permissão do Subcomitê de Hiperbilirrubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297–316.)

3. **Microcefalia**, que pode estar associada a infecções *in utero*.
4. **Sangue extravascular** na forma de equimoses, cefalo-hematoma ou outra hemorragia contida.
5. **Palidez** associada a anemia hemolítica ou perda sanguínea extravascular.
6. **Petéquias** associadas a infecção congênita, sepse ou eritroblastose.
7. **Hepatoesplenomegalia** associada a anemia hemolítica, infecção congênita ou doenças hepáticas.
8. **Onfalite.**
9. **Coriorretinite** associada a infecção congênita.
10. Evidências de **hipotireoidismo** (veja o Cap. 2B).

D. Predição da hiperbilirrubinemia não-fisiológica

1. O exame físico **não** é uma medida fidedigna da bilirrubina sérica.
2. Mostrou-se que a **triagem da bilirrubina sérica total (BST)** em amostra coletada antes da alta do berçário, com o nível registrado em "nomograma da bilirrubina horária" (Fig. 18.3), ajuda a identificar os neonatos sob alto risco de apresentar hiperbilirrubinemia não-fisiológica.
3. Em neonatos com idade gestacional > 30 semanas, a **bilirrubina transcutânea (BTc)** por análise de múltiplos comprimentos de onda (*versus* o método com dois comprimentos de onda) fornece uma estimativa confiável dos níveis séricos de bilirrubina independentemente de pigmentação cutânea, idade gestacional, idade pós-natal e peso do recém-nascido. Assim como a BST, pode-se usar a BTc como recurso de triagem para identificar os neonatos sob alto risco de hiperbilirrubinemia grave através do registro dos valores obtidos em nomograma da bilirrubina horária. A despeito dos avanços na tecnologia transcutânea, a extrapolação dos níveis séricos de bilirrubina a partir da BTc deve continuar a ser realizada com cautela. Medimos a BTc em todos os neonatos a termo sadios no momento da alta hospitalar. Se a BTc for > 8, medimos a BST. Além disso, a monitoração da BTc não é confiável após o início da fototerapia devido ao empalidecimento da pele com o tratamento. A BTc como recurso de triagem tem o potencial de reduzir os exames de sangue invasivos realizados em recém-nascidos e diminuir os custos da assistência médica.

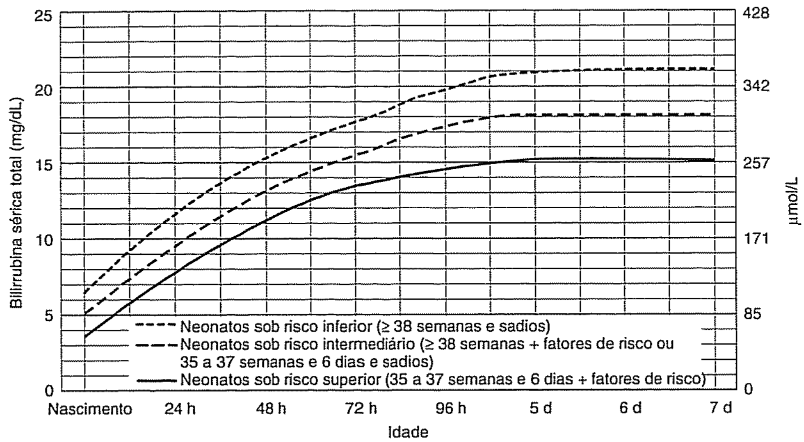


Atribuição do risco de neonatos a termo e quase a termo sadios com base nos seus valores da bilirrubina sérica horária. A zona de alto risco é definida pela curva do percentil 95. A zona de risco intermediário subdivide-se em zonas de risco maior e menor pela curva do percentil 75. A zona de baixo risco é definida eletiva e estatisticamente pela curva do percentil 40. (As extensões pontilhadas baseiam-se em < 300 valores de BST/época). Esse estudo baseou-se na bilirrubina venosa em punctura do calcanhar e níveis de bilirrubina menores.

Fig. 18.3 Nomograma da bilirrubina horária. G6PD = glicose-6-fosfato-desidrogenase; BST = bilirrubina sérica total. (Reimpresso com permissão de Bhutani VK, et al. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999;103:6–14.)

4. Devido à produção de CO durante o metabolismo da bilirrubina (veja I.B), propôs-se que o **monóxido de carbono corrente final ($COCF_c$)** seja um recurso de triagem em potencial. Em estudo recente, o $COCF_c$ não se mostrou capaz de aumentar a sensibilidade ou especificidade da predição de hiperbilirrubinemia não-fisiológica em comparação com a BST ou BTc isolada. Contudo, pode aumentar o conhecimento do processo patológico subjacente que leva à hiperbilirrubinemia (hemólise *versus* defeitos da conjugação).

E. **Exames clínicos** (Figs. 18.1 e 18.2). Os seguintes exames são indicados na presença de icterícia não-fisiológica:
   1. BST e/ou BTc.
   2. **Grupo sanguíneo, Rh e teste de Coombs direto do neonato** para pesquisar doença hemolítica isoimune. Os recém-nascidos de mães Rh-negativas devem ter seu grupo sanguíneo, Rh e teste de Coombs realizados ao nascimento. A realização rotineira de grupo sanguíneo e teste de Coombs em todos os recém-nascidos de mães O Rh-positivas para determinar se há risco de incompatibilidade por ABO provavelmente é desnecessária. Tais exames são reservados para neonatos com icterícia clinicamente significativa, naqueles cujo acompanhamento será difícil, ou nos neonatos cuja pigmentação cutânea dificulte o reconhecimento da icterícia. O grupo sanguíneo e o teste de Coombs devem ser considerados para os neonatos que receberão alta precoce, especialmente se a mãe for do grupo O (veja o Cap. 5).
   3. **Grupo sanguíneo, Rh e triagem de anticorpos da mãe** devem ter sido realizados durante a gravidez, e a triagem de anticorpos, repetida no parto.
   4. **Esfregaço do sangue periférico com análise da morfologia eritrocitária e contagem de reticulócitos** para detectar causas de doença hemolítica com teste de Coombs negativo (p. ex., esferocitose).
   5. O **hematócrito** pode detectar policitemia ou sugerir perda sanguínea por hemorragia oculta.
   6. Identificação de **anticorpos nos eritrócitos do neonato** (se o resultado do teste de Coombs direto for positivo).



- Usar bilirrubina total. Não subtrair a bilirrubina de reação direta ou conjugada.
- Fatores de risco = doença hemolítica isoimune, deficiência de G6PD, asfixia, letargia significativa, instabilidade da temperatura, sepse, acidose, ou albumina < 3,0 g/dL (se medida).
- Para neonatos sadios com 35 a 37 semanas e 6 dias, podem-se ajustar os níveis de BST para intervenção ao redor da linha de risco intermediário. Há a opção de intervir em níveis de BST menores para neonatos mais próximos de 35 semanas e em níveis de BST maiores para aqueles mais próximos de 37 semanas e 6 dias.
- Existe a opção de instituir fototerapia convencional no hospital ou no domicílio em níveis de BST 2–3 mg/dL (35-50 mmol/L) abaixo daqueles mostrados, mas a fototerapia domiciliar não deve ser utilizada em neonatos com fatores de risco.

Fig. 18.4 Diretrizes para fototerapia em neonatos hospitalizados com idade gestacional ≥ 35 semanas. BST = bilirrubina sérica total. (Reimpresso com permissão do Subcomitê de Hiperbilirrubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297–316.)

7. A medição da **bilirrubina direta** é necessária quando a icterícia persiste após as primeiras 2 semanas de vida ou sempre que houver sinais de colestase (fezes descoradas e bilirrubina na urina). Se estiver elevada, obtêm-se exame de urina e urocultura. Deve-se avaliar a triagem neonatal estadual para hipotireoidismo e galactosemia.
8. Na icterícia prolongada, indicam-se exames para doenças hepáticas, infecção congênita, sepse, defeitos metabólicos ou hipotireoidismo. A nutrição parenteral total (NPT) é uma causa bem conhecida de hiperbilirrubinemia direta prolongada.
9. A **triagem de G6PD** pode ser útil, especialmente em neonatos masculinos de ascendência da África, Ásia, sul da Europa, região do Mediterrâneo ou Oriente Médio. A incidência de G6PD entre afrodescendentes é de 11 a 13%, compreendendo a subpopulação mais afetada na América do Norte. Antigamente, acreditava-se que os recém-nascidos a termo negros com deficiência de G6PD não estavam sob risco significativo de hiperbilirrubinemia. Contudo, a literatura recente mostra o contrário. Nem todos os neonatos com deficiência de G6PD apresentarão hiperbilirrubinemia neonatal. Uma combinação de fatores de risco genéticos e ambientais determinará o risco individual (veja as possíveis influências genéticas em I.B.3). A triagem da deficiência de G6PD nos pais também ajuda a definir o diagnóstico. Descreveram-se recém-nascidos com deficiência de G6PD que receberam alta precoce e, em conseqüência, tiveram hiperbilirrubinemia grave e seqüelas significativas.

IV. DIAGNÓSTICO DE HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL (Quadro 18.2 e Fig. 18.1).

V. TOXICIDADE DA BILIRRUBINA. Essa área permanece altamente controversa. O problema é que níveis séricos de bilirrubina que são tóxicos para um recém-nascido não o são para outro, ou até para o mesmo neonato em circunstâncias clínicas diferentes. Atualmente, há um grande debate em torno da toxicidade da bilirrubina em neonatos a termo de resto sadios e em neonatos prematuros de baixo peso ao nascer.

Os níveis de bilirrubina referem-se à bilirrubina total. A bilirrubina direta não é subtraída da total, a menos que constitua > 50% desta.

A. A entrada da bilirrubina no cérebro ocorre como bilirrubina livre (não ligada), ou como bilirrubina ligada à albumina na presença de uma barreira hematoencefálica comprometida. Estima-se que 8,5 mg de bilirrubina ligam-se estreitamente a 1 g de albumina (relação molar de 1), porém essa capacidade de ligação é menor em prematuros pequenos e enfermos. Os AGL e certas drogas (Quadro 18.1) interferem na ligação da bilirrubina à albumina, enquanto a acidose afeta a solubilidade da bilirrubina e o seu depósito no tecido

cerebral. Os fatores que comprometem a barreira hematoencefálica incluem hiperosmolaridade, anoxia e hipercapnia, e a barreira pode ser mais permeável em neonatos prematuros.

B. ***Kernicterus*** é um diagnóstico patológico e refere-se à **coloração amarelada** do cérebro por bilirrubina juntamente com evidências de **lesão neuronal.** Ao exame macroscópico, a coloração por bilirrubina é vista mais comumente nos núcleos da base, núcleos de vários nervos cranianos, outros núcleos do tronco encefálico, núcleos cerebelares, hipocampo e células do corno anterior da medula espinhal. Ao exame microscópico, há necrose, perda neuronal e gliose. Nesse contexto clínico, deve-se usar o termo ***kernicterus*** para denotar *as seqüelas crônicas* e *permanentes* de toxicidade da bilirrubina.

C. A **encefalopatia bilirrubínica aguda** é a manifestação clínica de toxicidade da bilirrubina vista no período neonatal. A apresentação clínica da encefalopatia bilirrubínica aguda divide-se em três fases:

1. **Fase precoce.** Hipotonia, letargia, choro agudo e sucção débil.
2. **Fase intermediária.** Hipertonia dos músculos extensores (com opistótono, rigidez, crise oculógira e retrocolo), irritabilidade, febre e crises epilépticas. Muitos neonatos morrem nessa fase. Todos os neonatos que sobrevivem a essa fase manifestam encefalopatia bilirrubínica crônica (diagnóstico clínico de *kernicterus*).
3. **Fase avançada.** Opistótono marcante (embora a hipotonia substitua a hipertonia após aproximadamente 1 semana de idade), choro estridente, apnéia, crises epilépticas, coma e morte.

D. A **encefalopatia bilirrubínica crônica** (*kernicterus*) caracteriza-se por atetose, surdez neurossensorial parcial ou total, limitação do olhar para cima, displasia dentária e déficits intelectuais.

E. Toxicidade da bilirrubina e doença hemolítica. Há um consenso geral de que na doença hemolítica por Rh há associação direta entre elevações intensas da bilirrubina e os sinais de encefalopatia bilirrubínica com *kernicterus* à necropsia. Os estudos e a experiência clínica mostraram que, em neonatos a termo com doença hemolítica, se o nível de bilirrubina total for mantido < 20 mg/dL, é improvável que ocorra encefalopatia bilirrubínica. Teoricamente, essa regra deve aplicar-se a outras causas de doença hemolítica isoimune, como a incompatibilidade por ABO, e a processos hemolíticos hereditários como a EH, a deficiência de piruvatoquinase ou a deficiência de G6PD.

F. Toxicidade da bilirrubina e o recém-nascido a termo sadio. Ao contrário dos neonatos com doença hemolítica, há poucas evidências de desfecho neurológico adverso em neonatos a termo sadios com níveis de bilirrubina < 25 a 30 mg/dL. Um grande estudo prospectivo de coortes não encontrou associação clinicamente significativa entre níveis de bilirrubina > 20 mg/dL e anormalidade neurológica, perda auditiva a longo prazo ou déficits do quociente de inteligência (QI). Contudo, observou-se aumento de anormalidades motoras menores de importância incerta naqueles com níveis séricos de bilirrubina > 20 mg/dL. A hiperbilirrubinemia em recém-nascidos a termo esteve associada a anormalidades nas respostas evocadas audiométricas do tronco encefálico (BERA), características do choro e medidas neurocomportamentais. No entanto, essas alterações desaparecem quando os níveis de bilirrubina caem e não há seqüelas mensuráveis a longo prazo. O *kernicterus* foi relatado em neonatos a termo sadios alimentados ao seio com icterícia. **Todos os valores preditivos de toxicidade da bilirrubina baseiam-se em níveis medidos por punctura do calcanhar.**

G. Toxicidade da bilirrubina e o recém-nascido de baixo peso ao nascer. Os estudos pioneiros de neonatos com 1.250 a 2.500 g e idade gestacional de 28 a 36 semanas mostraram ausência de relação entre lesão neurológica e níveis de bilirrubina > 18 a 20 mg/dL. Estudos subseqüentes, contudo, começaram a relatar "*kernicterus*" em necropsia ou anormalidades do neurodesenvolvimento no acompanhamento de neonatos prematuros < 1.250 g que tiveram níveis de bilirrubina previamente considerados seguros (p. ex., < 10 a 20 mg/dL). Como o *kernicterus* em neonatos pré-termo atualmente é considerado incomum, o retrospecto sugere que o chamado "*kernicterus* com bilirrubina baixa" decorreu de outros fatores que não somente a bilirrubina. Por exemplo, a hemorragia intracraniana não reconhecida, a exposição inadvertida a drogas que deslocam a bilirrubina da albumina ou o uso de soluções (p. ex., álcool benzílico) que alteram a barreira hematoencefálica podem ser responsáveis por atrasos do desenvolvimento ou *kernicterus* em neonatos com baixos níveis séricos de bilirrubina. Ademais, os neonatos prematuros têm maior probabilidade de sofrerem anoxia, hipercapnia e sepse, os quais também abrem a barreira hematoencefálica e promovem o depósito de bilirrubina nos tecidos neurais. Por fim, as alterações patológicas observadas no cérebro *post-mortem* de neonatos pré-termo foram mais compatíveis com lesão inespecífica do que com *kernicterus* verdadeiro. Portanto, a toxicidade da bilirrubina em neonatos de baixo peso ao nascer pode ser uma função não dos níveis de bilirrubina *per se* mas do seu estado clínico geral.

VI. MANEJO DA HIPERBILIRRUBINEMIA NÃO-CONJUGADA. Dada a incerteza na definição de quais níveis de bilirrubina são tóxicos, as recomendações a seguir são apenas diretrizes clínicas gerais e devem ser modificadas em todo recém-nascido enfermo com acidose, hipercapnia, hipoxemia, asfixia, sepse, hipoalbuminemia (< 2,5 mg/dL) ou sinais de encefalopatia bilirrubínica.

A. Princípios gerais. O tratamento da hiperbilirrubinemia não-conjugada depende claramente da etiologia. A identificação precoce das causas conhecidas de hiperbilirrubinemia não-fisiológica (veja III.B, C e D) deve levar à observação estreita do aparecimento de icterícia, investigação laboratorial apropriada e intervenção tempestiva. Qualquer medicamento (Quadro 18.1) ou fator clínico que possa interferir no metabolismo da bilirrubina, na ligação da bilirrubina à albumina ou na integridade da barreira hematoencefálica

deve ser suspenso ou corrigido. Os neonatos que estejam recebendo alimentação inadequada ou que tenham débitos urinário e fecal reduzidos necessitam de aumento do volume e da taxa calórica da alimentação a fim de diminuir a circulação entero-hepática da bilirrubina. Os recém-nascidos com hipotireoidismo precisam de reposição adequada de hormônio tireóideo. Se os níveis de bilirrubina forem tão altos que o recém-nascido esteja sob risco de *kernicterus*, a bilirrubina pode ser removida mecanicamente por exsanguineotransfusão, sua excreção aumentada por vias alternativas através de fototerapia ou seu metabolismo normal aumentado por drogas como o fenobarbital.

B. Recém-nascidos com doença hemolítica (veja XII)

1. Na doença por Rh, instituímos fototerapia intensiva imediatamente. Realiza-se exsanguineotransfusão caso se preveja que o nível de bilirrubina alcançará 20 mg/dL (veja a Fig. 18.5A e B).

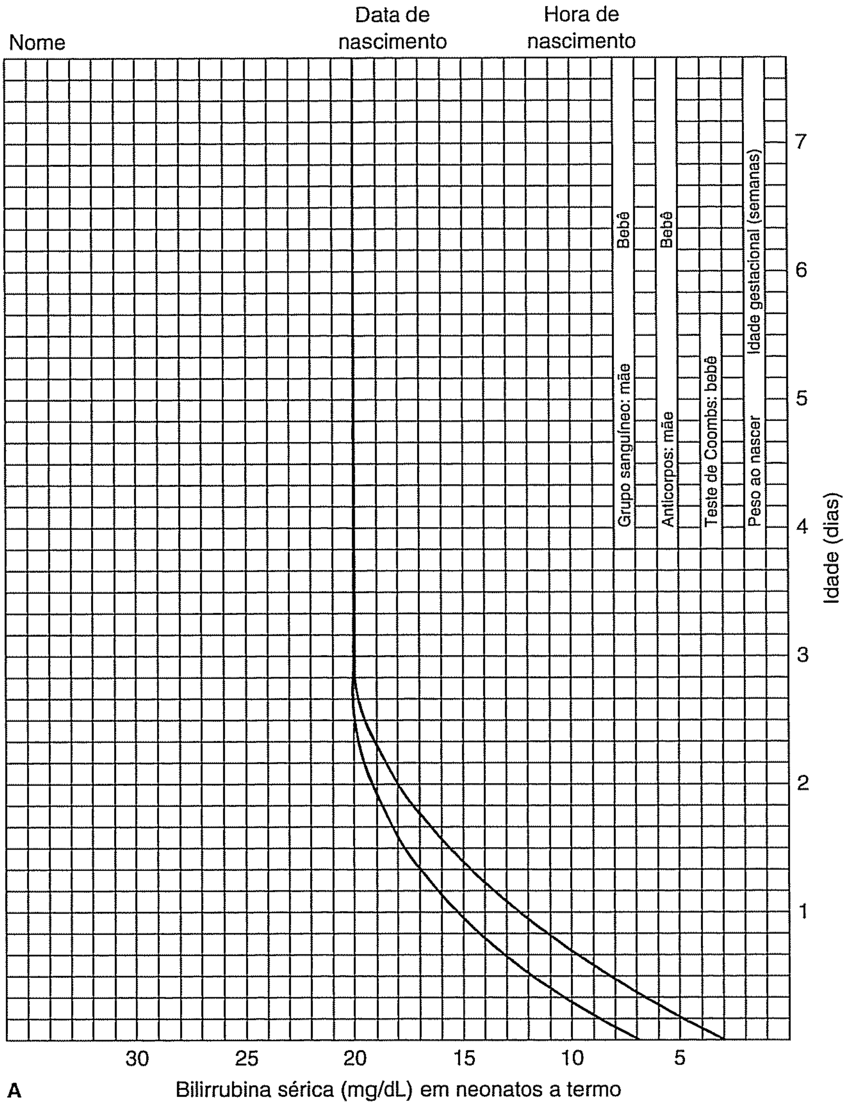


Fig. 18.5 Níveis séricos de bilirrubina *versus* idade em neonatos a termo **(A)** e prematuros **(B)** com eritroblastose. BST = bilirrubina sérica total; G6PD = glicose-6-fosfato-desidrogenase.

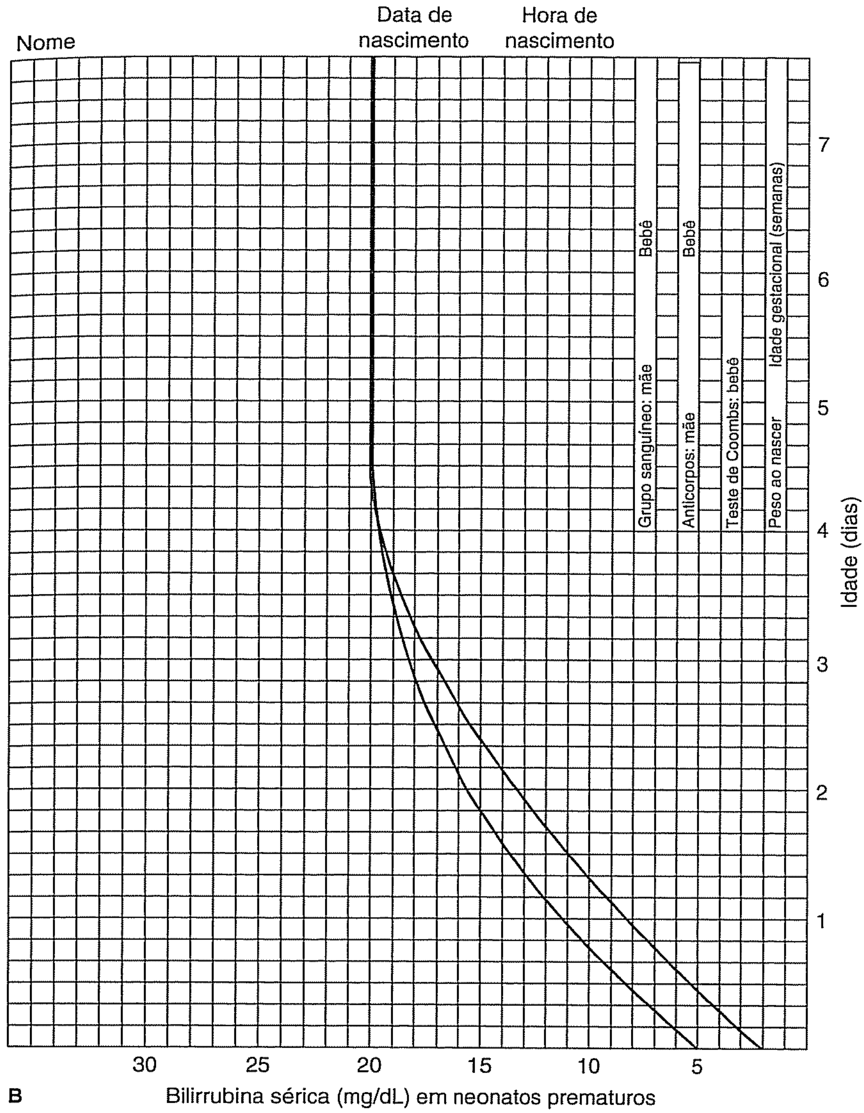


Fig. 18.5 *(continuação)*

2. Na doença hemolítica por ABO, instituímos fototerapia se o nível de bilirrubina ultrapassar 10 mg/dL com 12 horas, 12 mg/dL com 18 horas, 14 mg/dL com 24 horas ou 15 mg/dL em qualquer idade. Se a bilirrubina alcançar 20 mg/dL, realizamos exsanguineotransfusão.
3. Na doença hemolítica por outras causas, tratamos como se o neonato tivesse doença por Rh (veja os Quadros 18.5–18.7).

C. **Recém-nascidos pré-termo tardios e a termo sadios** (Figs. 18.2–18.4 e 18.6). A Academia Americana de Pediatria (AAP) publicou um parâmetro de prática para o tratamento da hiperbilirrubinemia não-conjugada em neonatos sadios com idade gestacional igual ou maior que 35 semanas. Esse parâmetro baseia-se em três princípios gerais para reduzir a ocorrência de hiperbilirrubinemia grave e ao mesmo tempo evitar dano inadvertido: avaliação sistemática universal, acompanhamento estreito e intervenção diligente quando indicado.

QUADRO 18.5 Antígenos Comuns Além do Rh Implicados nas Doenças Hemolíticas do Recém-nascido

Antígeno	Símbolo ou nome alternativo	Sistema do grupo sanguíneo
Do^a	–	Dombrock
Fy^a	–	Duffy
Jk^a	–	Kidd
Jk^b	–	Kidd
K	K:1	Kell
Lu^a	Lu:1	Lutheran
M	–	MNSs
N	–	MNSs
S	–	MNSs
S	–	MNSs

1. Em nossos berçários, alguns começaram a utilizar medições da BTc (veja III.D) enquanto outros instituíram medições universais da BST em amostra geralmente coletada ao mesmo tempo que a triagem neonatal. Os valores da bilirrubina são usados juntamente com um nomograma da bilirrubina horária para identificar os neonatos sob risco de hiperbilirrubinemia significativa.
2. A maioria dos neonatos pré-termo tardios e a termo sadios recebe alta para o lar com 24 a 48 horas de idade; portanto, os pais devem ser informados sobre a icterícia neonatal antes da alta hospitalar. **Devem-se tomar providências para que haja uma consulta de acompanhamento dentro de 1 ou 2 dias. Isso é especialmente importante se o neonato tiver idade gestacional < 38 semanas, for primogênito, alimentado ao seio ou tiver quaisquer outros fatores de risco de hiperbilirrubinemia.**

   (Leia informações adicionais sobre icterícia e *kernicterus* em http://www.aap.org/moc/docs/020707hyperb.cfm)
3. Em neonatos pré-termo tardios e a termo sadios que estão ictéricos, seguimos as diretrizes publicadas pela AAP (Fig. 18.2).

QUADRO 18.6 Outros Antígenos Envolvidos nas Doenças Hemolíticas do Recém-nascido

Antígeno	Símbolo ou nome alternativo	Sistema do grupo sanguíneo
Co^a	–	Colton
Di^b	–	Diego
Ge	–	Gerbich
Hy	Holley	–
Jr	–	–
Js^b	Matthews, K:7	Kell
K	Cellano, K:2	Kell
Kp^b	Rautenberg, K:4	Kell
Lan	Langereis	–
Lu^b	–	Lutheran
LW	Landsteinder-Weiner	–
P,P1,P^k	Tj^a	P
U	–	MNSs
Yt^a	–	Cartwright

QUADRO 18.7 Antígenos Infreqüentes Implicados nas Doenças Hemolíticas do Recém-nascido

Antígeno	Símbolo ou nome alternativo	Sistema do grupo sanguíneo
Be^a	Berrens	Rh
Bi	Biles	–
By	Batty	–
C^w	Rh:8	Rh
C^x	Rh:9	Rh
Di^{a*}	–	Diego
Evans	–	Rh
E^w	Rh:11	Rh
Far	Ver Kam	–
Ga	Gambino	–
Go^a	Gonzales	Rh
Good	–	–
Heibel	–	–
Hil	Hill	MNSs Mi sub+
Ht^a	Hunt	–
Hut	Hutchinson	MNSs Mi sub
Js^a	Sutter	Kell
Kam (Far)	Kamhuber	–
Kp^a	Penney	Kell
Mit	Mitchell	–
Mt^a	Martin	MNSs#
Mull	Lu:9	Lutheran
Mur	Murrell	MNSs Mi sub
Rd	Radin	–
Re^a	Reid	–
R^N	Rh:32	Rh
Vw(Gr)	Verweyst (Graydon)	MNSs Mi sub
Wi^a	Wright	–
Zd	–	–

*Esta lista pode estar incompleta. Qualquer antígeno que o pai tenha e a mãe não tenha e que induza uma resposta de imunoglobulina G (IgG) na mãe pode gerar sensibilização.

4. Em **neonatos alimentados ao seio** com hiperbilirrubinemia, as medidas preventivas são a melhor conduta e incluem incentivo a mamadas freqüentes (no mínimo 3/3 horas) e, se necessário, suplementação com leite materno expresso ou fórmula (***não*** com água ou solução glicosada) (veja III.B.9).
5. As diretrizes para fototerapia e exsanguineotransfusão são idênticas para neonatos alimentados ao seio ou com fórmula. Contudo, nos **neonatos alimentados ao seio**, muitas vezes é preciso decidir se o aleitamento materno será suspenso. Em um estudo controlado randomizado de neonatos alimentados ao seio com níveis de bilirrubina mínimos de 17 mg/dL, 3% daqueles que passaram a ser alimentados com fórmula e receberam fototerapia alcançaram níveis de bilirrubina > 20 mg/dL em comparação com 14% daqueles que continuaram a ser amamentados enquanto receberam fototerapia. Dentre os neonatos que não receberam fototerapia, 19% dos que passaram a ser alimentados com fórmula alcançaram níveis de bilirrubina > 20 mg/dL *versus* 24% dos que mantiveram a amamentação. Nenhum neonato de qualquer grupo teve bilirrubina > 23 mg/dL, e ninguém precisou de exsanguineotransfusão. Contudo, a suspensão completa do aleitamento materno pode ser desnecessária. Em um estudo prospectivo subseqüente, os neonatos alimentados ao seio que continuaram a amamentar e receberam fórmula suplementar tiveram uma resposta ao tratamento comparável aos neonatos que suspenderam a amamentação e foram alimentados apenas com fórmula.

   Em geral, **nossa conduta atual** é a de que se a bilirrubina atingir um nível que exija fototerapia e estiver prevista para ultrapassar 20 mg/dL, começamos a fototerapia, suspendemos o aleitamento materno por 48 horas e alimentamos o neonato com fórmula. A mãe necessita de bastante apoio ao longo desse processo e é incentivada a bombear os seios até que a amamentação seja reiniciada.

6. A ausência de queda dos níveis de bilirrubina após a interrupção do aleitamento materno pode indicar outras causas de hiperbilirrubinemia indireta, como doença hemolítica, hipotireoidismo e icterícia não-hemolítica familiar (síndrome de Crigler-Najjar).

D. **Recém-nascidos prematuros.** Não existem diretrizes consensuais para fototerapia e exsanguineotransfusão em neonatos de baixo peso ao nascer. A seguinte afirmação extraída de *Guidelines for Perinatal Care* da AAP e da American Academy of Obstetricians and Gynecologists enfatiza nossa falta de conhecimento nessa área:

"Alguns pediatras utilizam diretrizes que recomendam tratamento agressivo da icterícia em neonatos de baixo peso ao nascer, instituindo fototerapia precocemente e realizando exsanguineotransfusão em certos neonatos com níveis de bilirrubina muito baixos (< 10 mg/dL). Contudo, essa conduta nem sempre prevenirá o *kernicterus*. Outros pediatras preferem adotar uma conduta terapêutica menos agressiva e permitem que as concentrações séricas de bilirrubina em neonatos de baixo peso ao nascer alcancem 15 a 20 mg/dL (257 a 342 mmol/L) antes de considerarem a exsanguineotransfusão. Atualmente, essas duas condutas devem ser consideradas apropriadas. Nas duas situações, a detecção de *kernicterus* com bilirrubina baixa à necropsia em certos neonatos de baixo peso ao nascer não necessariamente pode ser interpretada como falha do tratamento ou equivalente à encefalopatia bilirrubínica. A exemplo da retinopatia da prematuridade, a prevenção do *kernicterus* é impossível em determinados recém-nascidos, dado o estado atual de conhecimento. Embora existam algumas evidências de associação entre hiperbilirrubinemia e deficiência do neurodesenvolvimento menos grave do que a clássica encefalopatia bilirrubínica, não se estabeleceu uma relação de causa-e-efeito. Ademais, as informações disponíveis não sugerem que o tratamento da icterícia leve prevenirá tais deficiências."

Nossa conduta atual no tratamento da icterícia em neonatos prematuros é a seguinte:

1. **Neonatos < 1.000 g.** Inicia-se fototerapia nas primeiras 24 horas e realiza-se exsanguineotransfusão com níveis de 10 a 12 mg/dL.
2. **Neonatos de 1.000 a 1.500 g.** Fototerapia a níveis de bilirrubina de 7 a 9 mg/dL e exsanguineotransfusão a níveis de 12 a 15 mg/dL.
3. **Neonatos de 1.500 a 2.000 g.** Fototerapia a níveis de bilirrubina de 10 a 12 mg/dL e exsanguineotransfusão a níveis de 15 a 18 mg/dL.
4. **Neonatos de 2.000 a 2.500 g.** Fototerapia a níveis de bilirrubina de 13 a 15 mg/dL e exsanguineotransfusão a níveis de 18 a 20 mg/dL.

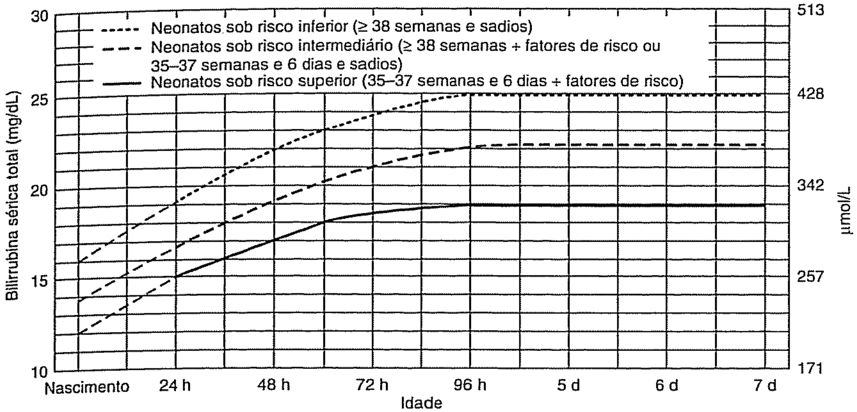
VII. **FOTOTERAPIA.** Embora a bilirrubina absorva a luz visível com comprimentos de onda de aproximadamente 400 a 500 nm, as luzes de fototerapia mais eficazes são aquelas com débito de alta energia próximo ao pico de absorção máxima da bilirrubina (450 a 460 nm). Lâmpadas azuis especiais com débito máximo em 425 a 475 nm são as mais eficientes para fototerapia. Lâmpadas brancas frias com pico principal em 550 a 600 nm e faixa de 380 a 700 nm costumam ser adequadas ao tratamento. Mostrou-se que a fototerapia de fibra óptica (cobertores de fototerapia) reduz os níveis de bilirrubina, porém com menor eficácia em neonatos a termo, provavelmente devido à exposição cutânea limitada que o método oferece.

A. **Reações fotoquímicas.** Quando a bilirrubina absorve luz, ocorrem três tipos de reações fotoquímicas.

1. **Fotoisomerização** ocorre no espaço extravascular da pele. O isômero natural da BNC (4Z,15Z) é instantaneamente convertido em um isômero polar menos tóxico (4Z,15E) que se difunde para dentro do sangue e é excretado na bile sem conjugação. Porém, a excreção é lenta, e o fotoisômero é facilmente reconvertido em BNC, que é absorvida no intestino se o neonato não defecar. Após cerca de 12 horas de fototerapia, os fotoisômeros constituem aproximadamente 20% da bilirrubina total. Os testes convencionais não distinguem entre a bilirrubina de ocorrência natural e o fotoisômero, portanto, os níveis de bilirrubina podem não mudar muito, embora a fototerapia tenha tornado a bilirrubina presente menos tóxica. A fotoisomerização ocorre na fototerapia em baixa dose (6 $\mu W/cm^2/nm$), sem benefício significativo na duplicação da irradiância.
2. **Isomerização estrutural** é a ciclização intramolecular da bilirrubina em **lumirrubina.** A lumirrubina perfaz 2 a 6% da concentração sérica de bilirrubina durante a fototerapia e é rapidamente excretada na bile e na urina sem conjugação. Ao contrário da fotoisomerização, a conversão da bilirrubina em lumirrubina é irreversível, e ela não é reabsorvida. É a via mais importante para redução dos níveis séricos de bilirrubina e está fortemente relacionada com a dose de fototerapia utilizada na faixa de 6 a 12 $\mu W/cm^2/nm$.
3. O processo lento de **fotooxidação** converte a bilirrubina em pequenos produtos polares que são excretados na urina. É a reação menos importante para diminuir os níveis de bilirrubina.

B. **Indicações da fototerapia**

1. A fototerapia deve ser usada quando o nível de bilirrubina pode tornar-se perigoso para o recém-nascido caso aumente, mas ainda não atingiu níveis que exijam exsanguineotransfusão (veja VI).
2. A fototerapia profilática pode ser indicada em circunstâncias especiais, como neonatos de extremamente baixo peso ao nascer ou aqueles com equimoses extensas. Na doença hemolítica do recém-nascido, a fototerapia é instituída imediatamente enquanto a elevação do nível de bilirrubina é acompanhada no gráfico (Fig. 18.6) e durante a espera para exsanguineotransfusão.
3. A fototerapia geralmente é contra-indicada em neonatos com hiperbilirrubinemia direta causada por doença hepática ou icterícia obstrutiva, porque os níveis de bilirrubina indireta não costumam ser altos



- As linhas pontilhadas nas primeiras 24 h indicam incerteza devida à grande variedade de circunstâncias clínicas e uma gama de respostas à fototerapia.
- Recomenda-se exsanguineotransfusão imediata se o neonato mostra sinais de encefalopatia bilirrubínica aguda (hipertonia, arqueamento, retrocolo, opistótono, febre, choro agudo) ou se a BST ≥ 5 mg/dL (85 μmol/L) acima dessas linhas.
- Fatores de risco — doença hemolítica isoimune, deficiência de G6PD, asfixia, letargia significativa, instabilidade da temperatura, sepse, acidose.
- Medir a albumina sérica e calcular a relação B/A (ver legenda).
- Usar bilirrubina total. Não subtrair a bilirrubina de reação direta ou conjugada.
- Se o neonato estiver bem e tem 35–37 semanas e 6 dias (risco intermediário), pode-se individualizar os níveis de BST para exsanguineotransfusão de acordo com a idade gestacional.

Fig. 18.6 Diretrizes para exsanguineotransfusão em neonatos hospitalizados com idade gestacional ≥ 35 semanas. BST = bilirrubina sérica total; G6PD = glicose-6-fosfato-desidrogenase. (Reimpresso com permissão do Subcomitê de Hiperbilirrubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297–316.)

nesses distúrbios e porque a fototerapia pode acarretar a **síndrome do "bebê bronzeado"**. Se as bilirrubinas direta e indireta estiverem elevadas, a exsanguineotransfusão provavelmente é mais segura que a fototerapia porque não se sabe se o pigmento cor de bronze é tóxico.

C. Técnica de fototerapia

1. Observamos que os **conjuntos de lâmpadas** fluorescentes azuis especiais (de espectro estreito) e brancas intercaladas são eficazes e não conferem aparência de cianose ao recém-nascido. A irradiância pode ser medida na pele do neonato por um radiômetro e deve ultrapassar 5 $\mu W/cm^2/nm$ a 425 a 475 nm. Não existe benefício em ultrapassar 9 $\mu W/cm^2/nm$. Em neonatos com hiperbilirrubinemia grave, utilizamos lâmpadas de fototerapia Neo-Blue (Natus, 1501 Industrial Park, San Carlos, CA 94070, natus.com). Elas não causam hiperaquecimento. As lâmpadas devem ser trocadas nos intervalos especificados pelo fabricante. Nossa rotina é trocar todas as lâmpadas a cada 3 meses porque esse período aproxima-se do número correto de horas de uso em nossa unidade.
2. Para neonatos sob aquecedores radiantes, os colocamos sobre cobertores de fibra óptica e/ou utilizamos **fototerapia focal** acima da cabeça com lâmpadas brancas halógenas de quartzo que tenham débito no espectro azul.
3. Os **cobertores de fibra óptica** com débito de luz no espectro azul-verde se mostraram muito úteis em nossa unidade, não apenas para fototerapia única como também para a **"fototerapia dupla"**, na qual o neonato permanece deitado sobre um cobertor de fibra óptica com a fototerapia convencional acima.
4. Os neonatos sob lâmpadas de fototerapia permanecem despidos, exceto por protetores oculares e uma máscara facial usada como fralda para garantir exposição à luz da maior área de superfície cutânea. Recentemente passamos a empregar os protetores oculares *Biliband* (Natus, 1501 Industrial Park, San Carlos, CA 94070, natus.com). Os neonatos são virados a cada 2 horas. Deve-se ter cuidado para garantir que os protetores oculares não ocluam as narinas, o que poderia acarretar asfixia e apnéia.
5. Se o neonato estiver dentro de uma incubadora, deve haver um espaço de 5 a 8 cm entre ela e as lâmpadas para prevenir hiperaquecimento.
6. A temperatura do neonato deve ser cuidadosamente monitorada e servocontrolada.
7. Os neonatos devem ser pesados diariamente (os menores são pesados duas vezes ao dia). Fornecemos entre 10 e 20% de taxa hídrica extra além das necessidades habituais para compensar o aumento da

perda hídrica insensível dos neonatos em berços abertos ou aquecedores que estão recebendo fototerapia. Os neonatos também sofrem aumento das perdas hídricas por evacuações mais freqüentes (veja o Cap. 9).

8. A cor da pele não é um guia de hiperbilirrubinemia em recém-nascidos sob fototerapia; em conseqüência, deve-se monitorar o nível de bilirrubina no mínimo a cada 12 a 24 horas.
9. Após ter ocorrido declínio satisfatório dos níveis de bilirrubina (isto é, a exsanguineotransfusão foi evitada), permitimos que os neonatos sejam removidos da fototerapia durante as refeições e visitas breves dos pais.
10. **A fototerapia é suspensa** quando acreditamos que o nível esteja baixo o suficiente para eliminar a preocupação com os efeitos tóxicos da bilirrubina, quando os fatores de risco para níveis tóxicos de bilirrubina cessaram e quando o neonato tem idade suficiente para manejar a carga de bilirrubina. Em geral mede-se o nível de bilirrubina 12 a 24 horas após a suspensão da fototerapia. Em estudo recente de neonatos com hiperbilirrubinemia não-hemolítica, a fototerapia foi suspensa em níveis médios de bilirrubina de 13 ± 0,7 mg/dL em recém-nascidos a termo e 10,7 ± 1,2 mg/dL em neonatos pré-termo. Os níveis de bilirrubina de rebote 12 a 15 horas depois foram em média < 1 mg/dL, e nenhum recém-nascido necessitou de reinstituição da fototerapia.
11. A **fototerapia domiciliar** é eficaz e mais barata do que a fototerapia hospitalar, e fácil de implementar com o uso de cobertores de fibra óptica. A maioria dos candidatos à fototerapia domiciliar é de neonatos alimentados ao seio cujos problemas com bilirrubina podem ser resolvidos com uma breve interrupção do aleitamento materno e aumento da ingestão de líquido. Supervisão constante é necessária, e todos os outros detalhes da fototerapia, como controle da temperatura e da taxa hídrica, também são essenciais. A AAP publicou diretrizes acerca do uso da fototerapia domiciliar.
12. Está contra-indicado deixar recém-nascidos ictéricos sob a luz solar direta, pois o resultado pode ser hipertermia grave.

D. Efeitos colaterais da fototerapia

1. A **perda hídrica insensível** é aumentada em recém-nascidos submetidos à fototerapia, especialmente naqueles sob aquecedores radiantes. O aumento pode chegar a 40% para neonatos a termo e 80 a 190% para prematuros. As incubadoras com aquecedores servocontrolados reduzem essa perda hídrica. Deve-se fornecer líquido extra para repor essas perdas (veja o Cap. 9).
2. **Redistribuição do fluxo sanguíneo.** Em neonatos **a termo**, o débito ventricular esquerdo e a velocidade do fluxo sanguíneo renal diminuem, enquanto a velocidade dos fluxos sanguíneos arteriais pulmonar esquerdo e cerebral aumenta. Todas as velocidades retornam ao nível prévio após a suspensão da fototerapia. No recém-nascido **pré-termo**, a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral também aumenta e a resistência vascular renal aumenta com redução da velocidade do fluxo sanguíneo renal. Em neonatos pré-termo ventilados, as alterações nas velocidades do fluxo sanguíneo não retornam ao nível prévio mesmo após suspensão da fototerapia. Ademais, em neonatos pré-termo sob fototerapia convencional, mostrou-se que a elevação pós-prandial habitual do fluxo sanguíneo mesentérico superior é reduzida. A fototerapia de fibra óptica não pareceu afetar a resposta pós-prandial. Embora as alterações no fluxo sanguíneo das artérias cerebrais, renais e mesentérica superior de neonatos pré-termo sob fototerapia gerem preocupação em potencial, não se determinou qualquer efeito clínico prejudicial devido a essas alterações.
3. **Diarréia aquosa e aumento da perda hídrica fecal** podem ocorrer. A diarréia pode ser causada por aumento dos sais biliares e BNC no intestino.
4. **Níveis de cálcio baixos** foram descritos em neonatos pré-termo sob fototerapia.
5. **Lesão retiniana** foi descrita em animais cujos olhos foram expostos a lâmpadas de fototerapia. Os olhos devem ser vedados por protetores oculares. Estudos de acompanhamento de lactentes cujos olhos receberam vedação adequada mostraram visão e eletrorretinografia normais.
6. **Bronzeamento** da pele de recém-nascidos negros. Também podem-se observar eritema e aumento do fluxo sanguíneo cutâneo.
7. **Síndrome do "bebê bronzeado"** (veja VII.B.3).
8. **Mutações, permuta de cromátides-irmãs e quebras de filamentos do DNA** foram descritas em cultura celular. É sensato proteger a bolsa escrotal durante a fototerapia.
9. **O triptofano é reduzido em soluções de aminoácidos** expostas à fototerapia. A metionina e a histidina também são reduzidas nessas soluções se multivitamínicos forem acrescentados. Tais soluções provavelmente devem ser protegidas da fototerapia por meio de folhas de alumínio nos equipos e frascos.
10. **Nenhuma diferença significativa no desenvolvimento a longo prazo** foi observada em neonatos tratados com fototerapia *versus* controles.
11. A fototerapia prejudica as **interações mãe–bebê**, portanto deve ser usada apenas depois de ponderação e explicação adequadas.

VIII. EXSANGUINEOTRANSFUSÃO

A. Mecanismos. A exsanguineotransfusão remove os eritrócitos parcialmente hemolisados e revestidos de anticorpos, bem como os anticorpos não fixados, e os substitui por eritrócitos do doador desprovidos do antígeno sensibilizador. À medida que a bilirrubina é removida do plasma, a bilirrubina extravascular se

reequilibra rapidamente e liga-se à albumina no sangue transfundido. Dentro de meia hora após a transfusão, os níveis de bilirrubina retornam a 60% dos níveis pré-transfusão, representando o rápido influxo de bilirrubina para dentro do espaço vascular. Aumentos adicionais dos níveis de bilirrubina pós-transfusão decorrem de hemólise de eritrócitos revestidos de anticorpos seqüestrados na medula óssea ou no baço, de hemácias senescentes do doador e da bilirrubina marcada precocemente.

B. Indicações da exsanguineotransfusão

1. Quando a fototerapia não consegue impedir elevação da bilirrubina a níveis tóxicos (veja VI e as Figs. 18.2–18.5).
2. Corrigir a anemia e melhorar a insuficiência cardíaca em neonatos hidrópicos com doença hemolítica.
3. Deter a hemólise e a produção de bilirrubina pela remoção dos anticorpos e das hemácias sensibilizadas.
4. A Fig. 18.6 mostra a história natural da elevação da bilirrubina em neonatos com sensibilização por Rh sem fototerapia. Na doença hemolítica, a exsanguineotransfusão imediata geralmente é indicada se:
   a. O nível de bilirrubina no cordão umbilical for > 4,5 mg/dL e o nível de hemoglobina no cordão umbilical for < 11 g/dL.
   b. O nível de bilirrubina estiver subindo > 1 mg/dL/hora a despeito da fototerapia.
   c. O nível de hemoglobina estiver entre 11 e 13 g/dL e o nível de bilirrubina estiver subindo > 0,5 mg/dL/hora a despeito da fototerapia.
   d. O nível de bilirrubina for 20 mg/dL, ou se parecer que ele alcançará 20 mg/dL no ritmo em que está subindo (Fig. 18.6).
   e. Houver piora da anemia apesar de controle adequado da bilirrubina por outros métodos (p. ex., fototerapia).
5. Novas exsanguineotransfusões são realizadas pelas mesmas indicações da transfusão inicial. Todos os neonatos devem permanecer sob fototerapia intensa enquanto se tomam as decisões acerca da exsanguineotransfusão.

C. Sangue para exsanguineotransfusão

1. Utilizamos sangue total (hematócrito de 45 a 50%), fresco (< 7 dias), irradiado e reconstituído a partir de concentrado de hemácias e plasma fresco congelado coletado em citrato-fosfato-dextrose (CPD). A cooperação com o obstetra e o banco de sangue é essencial na preparação para o nascimento de um bebê que precisará de exsanguineotransfusão (veja o Cap. 26E).
2. **Na doença hemolítica por Rh,** se o sangue for preparado antes do nascimento, deve ser do tipo O Rh-negativo e submetido a prova cruzada com o sangue materno. Se for obtido após o nascimento, o sangue também pode passar por reação cruzada contra o sangue do recém-nascido.
3. **Na incompatibilidade por ABO,** o sangue deve ser tipo O Rh-negativo ou Rh-compatível com a mãe e o neonato, submetido a prova cruzada contra o sangue materno e neonatal e ter título baixo de anticorpos anti-A ou anti-B de ocorrência natural. Em geral, usam-se células do tipo O com plasma AB para garantir a ausência de anticorpos anti-A ou anti-B.
4. Em outras doenças hemolíticas isoimunes, o sangue não deve conter o antígeno sensibilizador e deve ser submetido a prova cruzada contra a mãe.
5. Na hiperbilirrubinemia não-imune, o sangue é tipado e submetido a prova cruzada contra o plasma e eritrócitos do neonato.
6. A exsanguineotransfusão geralmente envolve o dobro da volemia do recém-nascido, e é conhecida como troca de duas volemias. Se a volemia do neonato for de 80 mL/kg, então a exsanguineotransfusão de duas volemias utiliza 160 mL/kg de sangue. Esse volume substitui 87% da volemia do neonato por sangue novo.

D. Técnica de exsanguineotransfusão

1. A exsanguineotransfusão é realizada com o neonato sob aquecedor radiante servocontrolado e monitoração da função cardíaca e pressão arterial. O equipamento e os profissionais para ressuscitamento devem estar prontamente disponíveis, e deve-se instalar cateter intravenoso para a administração de glicose e medicamentos. Os braços e as pernas do neonato devem receber contenção apropriada.
2. Um assistente deve ter a tarefa de registrar os volumes de sangue, observar o recém-nascido e medir os sinais vitais.
3. A concentração de glicose do sangue com CPD é de aproximadamente 300 mg/dL. Após a transfusão, medimos a glicemia do neonato para detectar hipoglicemia de rebote.
4. A medição do potássio e do pH do sangue para transfusão está indicada se o sangue estiver armazenado há > 7 dias ou caso se observem anormalidades metabólicas após a exsanguineotransfusão.
5. O sangue deve ser aquecido a 37°C.
6. Deve-se utilizar técnica estéril. Um cordão umbilical antigo e ressecado pode ser amolecido com gaze embebida em solução salina para facilitar a localização da veia e inserção do cateter. Se o cordão umbilical estiver sujo ou se ocorreu quebra da técnica estéril, instituímos tratamento com oxacilina e gentamicina por 2 a 3 dias.
7. Realizamos a maioria das exsanguineotransfusões pela **técnica de aspiração-injeção** através de cateter na veia umbilical inserido apenas o suficiente para permitir a troca livre de sangue. Um cateter dentro do coração pode causar arritmias (veja o Cap. 36).

8. A exsanguineotransfusão **isovolumétrica** (aspiração de sangue pela artéria umbilical simultaneamente à injeção de sangue na veia umbilical) pode ser mais bem tolerada por neonatos pequenos, enfermos ou hidrópicos.
9. Se for impossível introduzir o cateter na veia umbilical, pode-se realizar a exsanguineotransfusão através de um cateter de pressão venosa central através da fossa antecubital ou na veia femoral através da veia safena.
10. No método de aspiração-injeção, o sangue é removido em alíquotas toleráveis pelo neonato. Cada alíquota geralmente é de **5 mL** para neonatos < 1.500 g, **10 mL** para neonatos de 1.500 a 2.500 g, **15 mL** para neonatos de 2.500 a 3.500 g e **20 mL** para aqueles > 3.500 g. A velocidade da troca e o tamanho da alíquota têm pouco efeito na eficiência da remoção de bilirrubina, porém alíquotas menores e uma velocidade mais lenta impõem menos estresse ao sistema cardiovascular. A duração recomendada da exsanguineotransfusão é de 1 hora.
11. O sangue deve ser misturado delicadamente após cada decilitro de troca para prevenir a sedimentação dos eritrócitos e a transfusão de sangue anêmico no final do procedimento.
12. Após a exsanguineotransfusão, a fototerapia é continuada e os níveis de bilirrubina são medidos de 4/4 horas.
13. Quando a exsanguineotransfusão é concluída, deve-se colocar uma sutura de seda em bolsa-de-tabaco ao redor da veia; as pontas do material de sutura devem ser preservadas. Essa localização da veia facilitará a próxima exsanguineotransfusão.
14. Quando o cateter é removido, o nó em torno do cordão umbilical deve ser mantido bem apertado por cerca de 1 hora. É importante lembrar de afrouxar o nó após 1 hora para evitar necrose da pele.

E. Complicações da exsanguineotransfusão

1. **Hipocalcemia e hipomagnesemia.** O citrato do sangue com CPD liga-se ao cálcio e magnésio iônicos. A hipocalcemia associada à exsanguineotransfusão pode produzir efeitos cardíacos e outros (veja o Cap. 29B). Em geral, não fornecemos cálcio extra, a menos que o eletrocardiograma (ECG) e a avaliação clínica sugiram hipocalcemia. A queda do magnésio associada à exsanguineotransfusão não acarreta problemas clínicos.
2. **Hipoglicemia.** O alto conteúdo de glicose do sangue com CPD pode estimular a secreção de insulina e causar hipoglicemia 1 a 2 horas após o procedimento. A glicemia é monitorada por várias horas após a transfusão, e o neonato deve receber hidratação intravenosa contendo glicose (veja o Cap. 29A).
3. **Equilíbrio ácido-básico.** O citrato no sangue com CPD é metabolizado em álcali pelo fígado sadio e pode gerar alcalose metabólica tardia. Se o neonato estiver muito enfermo e incapaz de metabolizar citrato, este pode produzir acidose significativa.
4. **Hipercalemia.** Os níveis de potássio podem ser intensamente elevados em concentrados de hemácias armazenados, mas a lavagem das células antes da reconstituição com plasma fresco congelado remove o excesso de potássio. A lavagem por alguns métodos (lavador celular IBM) pode causar hipocalemia. Se o sangue tiver > 24 horas de armazenamento, é melhor medir o nível de potássio antes de usá-lo (veja o Cap. 9).
5. **Cardiovasculares.** Perfuração de vasos, embolização (de ar ou coágulos), vasospasmo, trombose, infarto, arritmias, sobrecarga de volume e parada.
6. **Sangramento.** Trombocitopenia, deficiência de fatores da coagulação (veja o Cap. 26B).
7. **Infecções.** Bacteremia, hepatite, citomegalovírus (CMV), vírus da imunodeficiência humana (HIV) (síndrome de imunodeficiência adquirida [AIDS]), vírus do oeste do Nilo e malária (veja o Cap. 23A).
8. **Hemólise.** Relataram-se hemoglobinemia, hemoglobinúria e hipercalemia causadas por hiperaquecimento do sangue. Hemólise maciça, afoiçamento intravascular e morte ocorreram em virtude do uso de sangue de doador com anemia falciforme.
9. **Doença do enxerto-*versus*-hospedeiro.** Essa complicação é evitada pelo uso de **sangue irradiado.** Na era anterior à irradiação do sangue, descreveu-se uma síndrome de exantema maculopapuloso transitório, eosinofilia, linfopenia e trombocitopenia sem outros sinais de imunodeficiência em neonatos submetidos a múltiplas exsanguineotransfusões. Em geral, esse quadro não evoluía para doença do enxerto-*versus*-hospedeiro.
10. **Outras.** Hipotermia, hipertermia e possivelmente enterocolite necrosante.

IX. OUTRAS MODALIDADES DE TRATAMENTO

A. Aumento da conjugação da bilirrubina. O **fenobarbital,** na dose de 5 a 8 mg/kg/24 horas, induz as enzimas microssômicas, promove a conjugação e excreção de bilirrubina e aumenta o fluxo biliar. É útil no tratamento da hiperbilirrubinemia indireta da síndrome de Crigler-Najjar tipo II (mas não do tipo I) e da hiperbilirrubinemia direta associada a hiperalimentação. Quando fornecido à mãe antes do parto, o fenobarbital é eficaz na redução dos níveis de bilirrubina na eritroblastose fetal, mas preocupações em torno da toxicidade impedem seu uso rotineiro em mulheres grávidas nos Estados Unidos. O fenobarbital não amplia os efeitos da fototerapia.

B. Diminuição da circulação entero-hepática. Em neonatos alimentados ao seio ou com fórmula com bilirrubina > 15 mg/dL, ágar oral aumenta sobremodo a eficiência e abrevia a duração da fototerapia. De fato, o ágar oral isolado foi tão eficaz quanto a fototerapia na redução dos níveis de bilirrubina. Embora o

ágar oral possa vir a tornar-se um tratamento econômico da hiperbilirrubinemia, temos experiência limitada com ele em nossos berçários.

C. Inibição da produção de bilirrubina. As metaloprotoporfirinas (p. ex., protoporfirinas de estanho e zinco) são inibidores competitivos da heme-oxigenase, a primeira enzima na conversão do heme em bilirrubina. Foram usadas para tratar a hiperbilirrubinemia na incompatibilidade por ABO Coombs-positiva e em pacientes com síndrome de Crigler-Najjar tipo I. Além disso, uma dose única de mesoporfirina de estanho fornecida logo após o nascimento reduziu substancialmente a incidência de hiperbilirrubinemia e a duração da fototerapia em neonatos pré-termo (30 a 36 semanas) gregos. Um estudo de acompanhamento pelo mesmo grupo de pesquisa demonstrou que uma dose única de Sn-mesoporfirina em recém-nascidos com deficiência de G6PD reduziu significativamente os níveis de bilirrubina e eliminou a necessidade de fototerapia. Contudo, tais agentes ainda são experimentais e não estão em uso rotineiro.

D. Inibição da hemólise. A imunoglobulina intravenosa em altas doses (500–1.000 mg/kg IV durante 2 a 4 horas) foi utilizada para reduzir os níveis de bilirrubina em neonatos com doença hemolítica isoimune. O mecanismo é desconhecido, mas teoricamente a imunoglobulina atua ocupando os receptores Fc das células reticuloendoteliais, desse modo impedindo-as de captar e lisar os eritrócitos revestidos de anticorpos.

X. A **HIPERBILIRRUBINEMIA DIRETA OU CONJUGADA** advém de falha na excreção de BC pelo hepatócito para o duodeno. Manifesta-se por um nível de BC $>$ 2 mg/dL, ou $>$ 15% do nível de bilirrubina total. Pode estar associada a hepatomegalia, esplenomegalia, fezes descoradas e urina escura. A BC é encontrada na urina, ao contrário da BNC. O termo descritivo preferível é colestase, que abrange a retenção de BC, ácidos biliares e outros componentes da bile.

A. Diagnóstico diferencial

1. Lesão celular hepática (ductos biliares normais)

a. Tóxica. A hiperalimentação intravenosa em neonatos de baixo peso ao nascer é uma causa importante de elevação da BC na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). Parece não estar relacionada com o uso parenteral de lipídios. Sepse e necrose isquêmica podem causar colestase.

b. Infecção. Viral: hepatite (B, C), hepatite neonatal de células gigantes, rubéola, CMV, herpes, vírus de Epstein-Barr, coxsackievírus, adenovírus, echovírus 14 e 19. Bacteriana: sífilis, *Escherichia coli*, estreptococo β-hemolítico do grupo B, *Listeria*, tuberculose, estafilococo. Parasitose: toxoplasmose.

c. Metabólica. Deficiência de α-1-antitripsina, fibrose cística, galactosemia, tirosinemia, hipermetioninemia, frutosemia, doenças de depósito (doença de Gaucher, de Niemann-Pick, glicogenose tipo IV, de Wolman), síndrome de Rotor, síndrome de Dubin-Johnson, doença de Byler, síndrome de Zellweger, cirrose idiopática, porfiria, hemocromatose, trissomia do 18.

2. Carga excessiva de bilirrubina (síndrome da bile espessada). Observada em toda doença hemolítica grave, mas especialmente em neonatos com eritroblastose fetal que foram tratados por transfusão intra-uterina. Ademais, freqüentemente se observa icterícia colestática autolimitada em neonatos sob oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) (veja o Cap. 24D). A colestase pode durar até 9 semanas e acredita-se advir de hemólise durante a ECMO.

3. Obstrução do fluxo biliar (atresia biliar extra ou intra-hepática). O tipo extra-hepático pode ser isolado ou associado a cisto de colédoco, trissomia do 13 ou 18 ou poliesplenia. O tipo intra-hepático pode estar associado à síndrome de Alagille, atresia intra-hepática com linfedema (síndrome de Aagenaes, escassez não-sindrômica de ductos biliares intra-hepáticos, acidemia coprostânica, cisto de colédoco, estenose de ductos biliares, ruptura de ducto biliar, aumento de linfonodos, hemangiomas, tumores, cisto pancreático, síndrome da bile espessada e fibrose cística).

4. Na UTIN, as causas mais comuns de elevação da BC, em ordem decrescente de freqüência, são NP, hepatite idiopática, atresia biliar, deficiência de α-1-antitripsina, infecção intra-uterina, cisto de colédoco, galactosemia e aumento da carga de bilirrubina por doença hemolítica.

B. Exames de diagnóstico e tratamento

1. Devem-se pesquisar hepatomegalia, esplenomegalia, petéquias, coriorretinite e microcefalia.
2. Avalie a presença de lesão hepática e a função hepática através da medição do nível sérico de transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO), nível sérico de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), nível de fosfatase alcalina, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial (TTP) e nível sérico de albumina.
3. Interrompa a NP com aminoácidos. Se esta for a causa, a disfunção hepática geralmente se resolverá.
4. Investigue as infecções bacterianas, virais e intra-uterinas (veja os Caps. 23A, B, D).
5. Análise sérica para deficiência de α-1-antitripsina.
6. Determinações dos aminoácidos no soro e na urina (veja o Cap. 29D).
7. Pesquisa de glicose e substâncias redutoras na urina (veja o Cap. 29D).
8. Uma vez excluídas as causas conhecidas, o problema é diferenciar entre hepatite neonatal idiopática e anormalidades dos ductos biliares, como atresia biliar intra-hepática ou hipoplasia, cisto de colédoco, síndrome do tampão biliar, atresia biliar extra-hepática, hipoplasia ou atresia biliar total.
   - **a.** Deve-se obter ultra-sonografia abdominal para excluir um cisto de colédoco ou massa.
   - **b.** Recorremos à cintilografia hepatobiliar com tecnécio [Tc 99m]-diisopropiliminodiacético (DISIDA) como a etapa seguinte para visualizar a árvore biliar.

c. O teste de excreção fecal de rosa-bengala–iodo 131 pode ser útil quando a cintilografia com [Tc 99m]-DISIDA está indisponível.
d. Pode-se introduzir uma sonda nasoduodenal e coletar líquido em alíquotas de 2 horas durante 24 horas. Se não houver bile, institui-se tratamento com fenobarbital, 5 mg/kg/dia durante 7 dias, e repete-se a coleta de líquido duodenal.
e. Se as coletas de líquido duodenal, as cintilografias e a ultra-sonografia sugerirem ausência de obstrução extra-hepática, a criança pode ser observada com acompanhamento estreito.
f. Se o ultra-som ou as coletas de líquido sugerirem doença obstrutiva extra-hepática, o recém-nascido precisará de laparotomia exploradora, colangiografia e biopsia hepática aberta para firmar o diagnóstico definitivo.
g. Se o diagnóstico de doença obstrutiva extra-hepática não puder ser excluído, o neonato deve ter seus exames revistos, porque o tratamento cirúrgico do cisto de colédoco é curativo se realizado precocemente e a hepatoportoenterostomia produz melhores resultados quando realizada em idade menor.
h. A maioria dos casos de colestase na UTIN decorre de exposição prolongada à NP. Após a exclusão de outras causas (sepse, distúrbios metabólicos, ultra-som para cisto de colédoco e presença de vesícula biliar), instituímos a seguinte conduta:
   i. Alimentação enteral, até mesmo em volumes "tróficos" de 10 mL/kg/dia, deve ser iniciada tão logo seja considerada segura.
   ii. Após o reinício da alimentação enteral, os neonatos com elevação persistente da bilirrubina direta e das PFH devem receber suplementos de vitaminas lipossolúveis (ADEK).
   iii. Os pacientes sob NP devem ter as PFH medidas regularmente (uma vez por semana), e se a bilirrubina direta começar a subir, juntamente com a alanina-aminotransferase (ALT) e gama-glutamiltransferase (GGT), deve-se ajustar a NP. Reduz-se o conteúdo de minerais a fim de minorar os efeitos tóxicos do acúmulo de minerais. Estabelece-se um ciclo de NP, com infusão por 18 a 20 horas, e suspensão por 6 a 4 horas. (Infunde-se solução glicosada quando a NP está suspensa.)
   iv. O fenobarbital não deve ser usado para tratar a colestase nessa população de pacientes.
   v. As recomendações acerca do uso rotineiro de ursodiol (Actigall) e descontaminação intestinal não podem ser estabelecidas, dada a ausência de dados sobre segurança.
   vi. Recentemente, utilizamos óleo de peixe parenteral (Omegaven, emulsão de óleo de peixe a 10% — Fresenius Kabi, Homburg, Alemanha) em neonatos com doença hepática associada à NP. O Intralipid é suspenso e substituído por Omegaven. A dose inicial é de 1 g/kg/dia por 2 dias, e aumentada lentamente para 2 a 3 g/kg/dia. Calorias extras são fornecidas como glicose. Até o presente, 23 pacientes com doença hepática associada à NP (principalmente neonatos com síndrome do intestino curto) foram tratados no Children's Hospital Boston com Omegaven e obtiveram bons resultados. Não está aprovado para uso nos Estados Unidos, assim deve-se solicitar do *Food and Drug Administration* (FDA) permissão para uso compassivo e adquiri-lo através de uma farmácia internacional na Alemanha. Esse tratamento é promissor, mas deve ser mais bem estudado antes de ser recomendado.

XI. **HIDROPISIA** é o termo usado para descrever edema subcutâneo generalizado no feto ou recém-nascido. Em geral acompanha-se de ascite e muitas vezes por derrames pleural e/ou pericárdico. A hidropisia fetal é descrita aqui porque, no passado, a doença hemolítica do recém-nascido era a principal causa de hidropisia fetal e neonatal. Contudo, graças ao declínio da sensibilização por Rh, os distúrbios não-imunes atualmente são as maiores causas de hidropisia nos Estados Unidos.

A. **Etiologia.** A patogenia da hidropisia inclui anemia, insuficiência cardíaca, redução da pressão oncótica coloidal (hipoalbuminemia), aumento da permeabilidade capilar, asfixia e anormalidades da perfusão placentária. Há uma relação geral, porém não constante, entre o grau de anemia, o nível sérico de albumina e a presença de hidropisia. Não existe correlação entre a intensidade da hidropisia e o volume sanguíneo do neonato. A maioria dos neonatos hidrópicos tem volemia normal (80 mL/kg).

1. **Hematológica**, devida a anemia *in utero* crônica (10% dos casos). Doença hemolítica isoimune (p. ex., incompatibilidade por Rh), α-talassemia homozigótica, deficiência de G6PD homozigótica, hemorragia fetomaterna crônica, transfusão fetofetal, hemorragia, trombose, insuficiência da medula óssea (cloranfenicol, infecção materna por parvovírus) e substituição da medula óssea (doença de Gaucher), leucemia.
2. **Cardiovascular,** devida a insuficiência cardíaca (20% dos casos) (veja o Cap. 25).
   a. **Perturbações do ritmo.** Bloqueio atrioventricular, taquicardia supraventricular, *flutter* atrial.
   b. **Cardiopatia maior.** Coração esquerdo hipoplásico, anomalia de Epstein, tronco arterioso, miocardite (coxsackievírus), fibroelastose endocárdica, neoplasia cardíaca (rabdomioma), trombose cardíaca, malformações arteriovenosas, fechamento prematuro do forame oval, calcificação arterial generalizada, reestrutura prematura do forame oval.
3. **Renal** (5% dos casos). Nefrose, trombose venosa renal, hipoplasia renal, obstrução urinária.
4. **Infecciosa** (8% dos casos). Sífilis, rubéola, CMV, hepatite congênita, herpesvírus, adenovírus, toxoplasmose, leptospirose, doença de Chagas, parvovírus (veja o Cap. 23).

5. **Pulmonar** (5% dos casos). Quilotórax congênito, hérnia diafragmática, linfangiectasia pulmonar, malformações adenomatóides císticas, massa intratorácica.
6. **Placentária ou do cordão umbilical** (causa rara). Corangioma, trombose da veia umbilical, malformação arteriovenosa, trombose venosa coriônica, nó verdadeiro do cordão umbilical, compressão do cordão, coriocarcinoma.
7. **Por distúrbios maternos** (5% dos casos). Toxemia, diabetes, tireotoxicose.
8. **GI** (5% dos casos). Peritonite meconeal, vólvulo *in utero* e atresia.
9. **Cromossômica** (10% dos casos). Síndrome de Turner; trissomia do 13, 18, 21; triploidia; aneuploidia.
10. **Outras** (10% dos casos). Higroma cístico, tumor de Wilms, angioma, teratoma, neuroblastoma, malformações do SNC, síndrome da faixa amniótica, doenças de depósito lisossômico, distrofia miotônica congênita, anormalidades esqueléticas (osteogênese imperfeita, acondrogênese, hipofosfatasia, nanismo tanatofórico, artrogripose), síndrome de Noonan, acardia e ausência do ducto venoso.
11. **Desconhecida** (20% dos casos).

B. **Diagnóstico.** Uma mulher grávida com poliidrâmnio, anemia grave, toxemia ou doença isoimune deve realizar ultra-som do feto. Se o feto estiver hidrópico, uma investigação cuidadosa por ultra-sonografia e ecocardiograma fetal em tempo real pode revelar a causa e orientar o tratamento fetal. O acúmulo de líquido pericárdico ou ascítico pode ser o primeiro sinal de hidropisia iminente em um feto sensibilizado por Rh. Devem-se investigar as causas de hidropisia fetal citadas em A. A investigação habitual inclui:

1. **Na mãe,** grupo sanguíneo e teste de Coombs, bem como títulos de anticorpos eritrocitários, hemograma completo e índices eritrocitários, eletroforese de hemoglobina, coloração de Kleihauser-Betke do sangue materno à procura de hemácias fetais, testes para sífilis, infecção viral e toxoplasmose (veja o Cap. 23), velocidade de hemossedimentação e exames de lúpus.
2. **No feto,** ecocardiograma para anormalidades cardíacas e ultra-som para outras lesões estruturais.
3. **Amniocentese** para realizar cariótipo, testes metabólicos, fetoproteína, culturas e reação em cadeia da polimerase (PCR) para infecções virais e endonucleases de restrição, quando indicado.
4. Medições por ultra-som com **Doppler** da velocidade máxima do fluxo sanguíneo na artéria cerebral média fetal têm boa correlação com anemia fetal.
5. **Coleta de sangue fetal–coleta percutânea de sangue umbilical (CPSU)** (veja o Cap. 1). Cariótipo, hemograma completo, eletroforese de hemoglobina, culturas e PCR, testes do DNA e albumina.
6. **No recém-nascido.** Após o parto, muitos dos mesmos exames podem ser realizados no neonato. Devem-se obter hemograma completo, tipagem sanguínea e teste de Coombs; ultra-sonografia da cabeça, do coração e do abdome; e pesquisa das causas citadas em XI.A. O exame do líquido pleural e/ou ascítico, PFH, exame de urina, títulos virais, cromossomos, exame da placenta e radiografias podem ser indicados. Se o feto nascer morto ou o recém-nascido morrer, deve-se realizar necropsia minuciosa.

C. **Manejo**

1. O feto hidrópico corre grande risco de morte intra-uterina. Deve-se tomar uma decisão acerca do tratamento intra-uterino se possível — por exemplo, transfusão fetal na anemia hemolítica isoimune (veja o Cap. 1) ou terapia materna com digital para taquicardia supraventricular (veja o Cap. 25). Se o tratamento fetal for impossível, deve-se avaliar o feto quanto à possibilidade relativa de morte intra-uterina *versus* os riscos de um parto prematuro. Se este for planejado, deve-se induzir maturidade pulmonar com esteróides se ela não estiver presente (veja o Cap. 24A). Uma paracentese ou toracocentese intra-uterina logo antes do parto pode facilitar o ressuscitamento subseqüente do neonato.
2. O ressuscitamento do neonato hidrópico é complexo e requer preparação antecipada, sempre que possível. A intubação pode ser dificílima devido ao edema maciço da cabeça, do pescoço e da orofaringe e deve ser realizada por um profissional hábil imediatamente após o nascimento. (Um endoscópio de fibra óptica facilita a introdução do tubo endotraqueal.) Um segundo indivíduo deve providenciar alívio rápido da pressão hidrostática sobre o diafragma e pulmões por meio de paracentese e/ou toracocentese com um angiocateter calibre 18 a 20 conectado a um *three-way* e seringa. Após entrada na cavidade torácica ou abdominal, a agulha é removida de modo que o cateter de plástico permaneça sem temor de laceração. A cardiocentese também pode ser necessária se houver dissociação eletromecânica secundária a tamponamento cardíaco.
3. O manejo do respirador pode ser complicado por hipoplasia pulmonar, barotrauma, edema pulmonar ou reacúmulo de ascite e/ou líquido pleural. Se toracocenteses repetidas não controlarem o hidrotórax, pode-se indicar drenagem torácica. O uso criterioso de diuréticos (p. ex., furosemida) com freqüência ajuda a reduzir o edema pulmonar. É necessário acesso arterial para monitorar os gases sanguíneos e o equilíbrio ácido-básico.
4. Como os neonatos hidrópicos possuem enormes quantidades de sal e água extravasculares, a taxa hídrica baseia-se na estimativa do seu "peso seco" (p. ex., percentil 50 para a idade gestacional). A água livre e o sal são mantidos em taxas mínimas (p. ex., 40 a 60 mL/kg/dia de solução glicosada) até que o edema esteja resolvido. A monitoração da composição eletrolítica do soro, da urina, do líquido ascítico e/ou do líquido pleural e a monitoração estreita das entradas, das eliminações e do peso são essenciais para orientar o tratamento. A normoglicemia é alcançada por infusão de glicose à taxa de 4 a 8 mg/kg/minuto.

A menos que as funções cardiovascular e/ou renal estejam comprometidas, o edema se resolverá e as taxas de sal e água poderão ser normalizadas.

5. Se o hematócrito estiver < 30%, deve-se realizar exsanguineotransfusão parcial com 50 a 80 mL/kg de concentrado de hemácias (hematócrito de 70%) a fim de elevá-lo e aumentar a capacidade de transporte de oxigênio. Se o problema for isoimunização por Rh, o sangue deve ser tipo O Rh-negativo. Freqüentemente utilizamos células O Rh-negativas e soro AB preparado antes do parto e submetido a reação cruzada com o sangue materno. Uma exsanguineotransfusão isovolumétrica (remoção de sangue pela artéria umbilical simultaneamente à transfusão de sangue na veia umbilical a 2 a 4 mL/kg/minuto) pode ser mais bem tolerada em recém-nascidos com sistema cardiovascular comprometido.
6. Suporte inotrópico (p. ex., dopamina) pode ser necessário para aumentar o débito cardíaco. Cateteres venoso e arterial centrais são essenciais para monitorar as pressões. A maioria dos neonatos hidrópicos é normovolêmica, mas a manipulação do volume sanguíneo pode estar indicada após medição das pressões arterial e venosa e após correção da acidose e asfixia. Se um nível sérico de albumina baixo estiver contribuindo para a hidropisia, a transfusão de plasma fresco congelado pode ser útil. Deve-se tomar cuidado para não impor sobrecarga de volume a um coração já insuficiente, e pode ser necessário fornecer diurético após as infusões de soluções colóide.
7. A hiperbilirrubinemia deve ser tratada conforme em VI.
8. Muitos neonatos com hidropisia sobrevivem quando a assistência neonatal é agressiva.

XII. DOENÇA HEMOLÍTICA ISOIMUNE DO RECÉM-NASCIDO

A. Etiologia. A exposição materna (através de transfusão sanguínea, hemorragia fetomaterna, amniocentese ou aborto) a antígenos estranhos nos eritrócitos fetais induz a produção e a transferência transplacentária de anticorpos maternos específicos da classe imunoglobulina G (IgG) voltados contra os antígenos fetais, resultando na destruição imune das hemácias fetais. O antígeno habitual envolvido no período pré-natal é o antígeno Rh(D) e, após o nascimento, os antígenos A e B. Um resultado positivo do teste de Coombs no recém-nascido deve suscitar a identificação do anticorpo. Se o anticorpo não for anti-A nem anti-B, deve-se identificá-lo por análise do soro materno contra um painel de antígenos eritrocitários ou os eritrócitos paternos. Essa informação pode ter implicações em futuras gestações. Desde o abrupto declínio da doença hemolítica por Rh com o advento da RhoGAM, os anticorpos maternos contra o antígeno A ou B (incompatibilidade por ABO) atualmente são a causa mais comum de doença hemolítica isoimune. Ademais, outros antígenos relativamente incomuns (Kell, Duffy, E, C e c) passaram a responder por uma maior proporção dos casos de anemia hemolítica isoimune (Quadros 18.5–18.7). O **antígeno de Lewis** é encontrado comumente, mas não causa doença hemolítica do recém-nascido. A maioria dos anticorpos de Lewis pertence à classe IgM (que não atravessam a placenta), e o antígeno de Lewis é pouco desenvolvido e expresso nos eritrócitos fetais e/ou neonatais.

B. Manejo fetal. Todas as mulheres grávidas devem ter tipagem sanguínea, determinação do Rh e triagem de anticorpos realizadas na primeira consulta de pré-natal. Esses exames identificam as mães Rh-negativas e qualquer anticorpo devido a sensibilização pelo Rh ou algum antígeno raro. Em uma população branca nos Estados Unidos, 15% das pessoas não têm o antígeno D (dd). Dos demais, 48% são heterozigotos (dD) e 35%, homozigotos (DD). Cerca de 15% dos acasalamentos nessa população resultarão em um feto com o antígeno D e a mãe sem o antígeno.

1. Se a mãe for **Rh-positiva** e sua **triagem de anticorpos for negativa**, pode ser aconselhável repetir a triagem de anticorpos mais tarde na gestação, mas esses exames terão baixa taxa de positividade.
2. Se a mãe for **Rh-negativa/com triagem de anticorpos negativa** e o pai do feto for Rh-negativo, ela deve repetir o exame com 28 e 35 semanas de gestação (veja XII.D). Se o pai for Rh-positivo, ela deve repetir o exame com 18 a 20 semanas e depois mensalmente. Se o fenótipo paterno for heterozigótico para Rh(O), utiliza-se a amniocentese para determinar o tipo sanguíneo fetal por PCR.
3. Se a mãe for **Rh-negativa/com triagem de anticorpos positiva**, repete-se o título de anticorpos com 16 a 18 semanas, com 22 semanas e depois a cada 2 semanas. A amniocentese geralmente é realizada se o título de anticorpos for > 1:16 ou em um nível no qual o centro local teve uma morte fetal (cada centro deve ter seus padrões próprios para intervenção em diversos títulos). Independentemente dos títulos de anticorpos, se houver história prévia de feto gravemente isoimunizado, amniocenteses seriadas estão indicadas a partir de 16 a 18 semanas para medir a densidade óptica no comprimento de onda de 450 nm (bilirrubina) a fim de avaliar o risco de morte fetal por hidropisia. Se o feto tiver < 24 semanas (a densidade óptica é menos precisa) ou se um traumatismo placentário for provável na amniocentese, a coleta percutânea direta de sangue umbilical para realizar o grupo sanguíneo, teste de Coombs direto, hematócrito, hemograma completo e gases sanguíneos pode ser preferível. A avaliação por Doppler da velocidade máxima do fluxo sanguíneo na artéria cerebral média fetal está se estabelecendo como um recurso preciso para predizer anemia fetal e poderá substituir a amniocentese na avaliação de anemia fetal. Um editorial recente por Moise KJ. *N Engl J Med* 2006;355(2):192, discute essa questão em detalhes.
4. Os fetos sob alto risco de morte podem ser tratados por parto precoce, se o risco de morte fetal ou a transfusão intra-uterina sobrepujar o risco do parto precoce. Em nossa instituição, essa condição é satisfeita com 30 semanas, mas requer monitoração fetal cuidadosa, indução de maturidade pulmonar e cooperação estreita entre o obstetra e o neonatologista. Se o feto hidrópico estiver imaturo demais para

se considerar um parto precoce, **indica-se transfusão intra-uterina.** A transfusão pode ser realizada pela via intraperitoneal ou intravascular, mas a transfusão intravascular pode ser a única opção em um feto hidrópico moribundo que tenha ascite, não esteja respirando e seja incapaz de absorver sangue intraperitoneal. As transfusões intra-uterinas são repetidas sempre que os níveis de hemoglobina fetal caírem abaixo de aproximadamente 10 g/dL. Após a transfusão, obtêm-se ultra-sonografias seriadas para avaliar as alterações no grau de hidropisia e o bem-estar fetal. Alguns bebês que sofreram múltiplas transfusões intra-uterinas nascem apenas com eritrócitos adultos O Rh-negativos porque todas as células fetais foram destruídas. Embora deva-se estar preparado, nem todos os recém-nascidos precisarão de exsanguineotransfusão pós-natal. Esses neonatos correm risco de ter hiperbilirrubinemia conjugada. Plasmaférese materna intensiva raramente é realizada, mas pode ser considerada na mulher grávida com história de morte fetal secundária a hidropisia antes de 28 semanas de gestação.

C. Manejo neonatal. Metade dos neonatos com teste de Coombs positivo por doença hemolítica devida ao Rh terá hemólise e hiperbilirrubinemia mínimas (nível de bilirrubina no cordão umbilical $<$ 4 mg/dL e nível de hemoglobina $>$ 14 g/dL). Tais neonatos podem não precisar de tratamento ou receber apenas fototerapia. Um quarto dos neonatos com doença hemolítica por Rh apresenta-se com anemia, nível de hemoglobina $<$ 14 g/dL e hiperbilirrubinemia (bilirrubina no sangue do cordão umbilical $>$ 4 mg/dL). Eles exibem aumento das hemácias nucleadas e dos reticulócitos no esfregaço sanguíneo. Podem ter trombocitopenia e uma contagem de leucócitos muito elevada. Apresentam hepatoesplenomegalia e necessitam de exsanguineotransfusão precoce e fototerapia (veja VI.B, VII e VIII). Podem-se usar a Fig. 18.6 e os Quadros 18.5–18.7 ao decidir qual tratamento instituir. Os recém-nascidos com anemia hemolítica isoimune podem ter anemia fisiológica exacerbada com 12 semanas de idade, exigindo transfusão sanguínea. Atualmente está-se avaliando a eritropoietina para uso na prevenção dessa anemia tardia. O tratamento com alta dose de γ-globulina imune intravenosa, 500 a 1.000 mg/kg IV, é usado para a doença hemolítica (veja IX.D).

D. Prevenção. A eliminação da exposição das mulheres a antígenos de eritrócitos estranhos prevenirá a doença hemolítica imune do recém-nascido. A exclusão de transfusões desnecessárias e procedimentos médicos que encerrem risco de passagem transplacentária de sangue ajuda a reduzir a sensibilização. A doença hemolítica por Rh atualmente é prevenida pela administração de **imunoglobulina anti-Rho(D) (RhoGAM)** a mães Rh-negativas não sensibilizadas. A administração geralmente é realizada com 28 semanas de gestação e de novo dentro de 72 horas após o parto. Outras indicações da imunoglobulina anti-Rho(D) (ou para o uso de doses mais altas) são profilaxia após aborto, amniocentese, biopsia de vilo corial e hemorragia transplacentária. Curiosamente, a incompatibilidade por ABO entre a mãe e o feto protege contra a sensibilização de uma mãe Rh-negativa, provavelmente porque os anticorpos maternos eliminam os eritrócitos fetais da circulação materna antes que eles encontrem linfócitos formadores de anticorpos.

XIII. DOENÇA HEMOLÍTICA POR ABO DO RECÉM-NASCIDO. Desde o advento da imunoglobulina anti-Rh, a incompatibilidade por ABO tornou-se a causa mais comum de doença hemolítica do recém-nascido nos Estados Unidos.

A. Etiologia. A causa é a reação de anticorpos anti-A ou anti-B maternos contra o antígeno A ou B nos eritrócitos do feto ou recém-nascido. Em geral, é observada apenas em neonatos do grupo sanguíneo A ou B nascidos de mães do grupo O, porque essas mães produzem anticorpos anti-A ou anti-B da classe IgG que cruzam a placenta, enquanto as mães do grupo A ou B geralmente produzem anticorpos anti-A ou anti-B da classe imunoglobulina M (IgM), que não cruzam a placenta. A combinação de uma mãe do grupo O e um recém-nascido do grupo A ou B ocorre em 15% das gestações nos Estados Unidos. Apenas um quinto dos recém-nascidos com essa combinação de grupos sanguíneos (ou 3% do total de recém-nascidos) apresenta icterícia significativa. Algumas vacinas bacterianas, como o toxóide tetânico e a vacina pneumocócica, continham substância A e B no meio de cultura e estiveram associadas a hemólise significativa em neonatos do grupo A ou B nascidos de mães do grupo O que receberam essas vacinas. Diz-se que as novas preparações das vacinas são livres dessas substâncias A e B.

B. Apresentação clínica. A situação é a de uma mãe do grupo O com um recém-nascido do grupo A ou B que se torna ictérico nas primeiras 24 horas de vida. Cerca de 50% dos casos ocorrem em primogênitos. Não existe um padrão previsível de recorrência em neonatos subseqüentes. **A maioria dos neonatos ABO-incompatíveis possui anticorpos anti-A ou anti-B nos seus eritrócitos, porém apenas um pequeno número terá doença hemolítica por ABO do recém-nascido significativa.** Os neonatos podem ter baixa concentração de anticorpos nas suas hemácias; em conseqüência, seus anticorpos não serão demonstrados pelas técnicas de eluição ou por um teste de antiglobulina (teste de Coombs) direto positivo. À medida que a concentração de anticorpos aumenta, os anticorpos tornam-se demonstráveis pelas técnicas de eluição e então pelo teste de Coombs. Embora todos os neonatos ABO-incompatíveis tenham algum grau de hemólise, hemólise significativa geralmente está associada apenas a um resultado positivo do teste de Coombs direto nas hemácias neonatais. Se houver outras causas de icterícia neonatal, a incompatibilidade por ABO intensificará a produção de bilirrubina. Nos neonatos com incompatibilidade por ABO significativa, haverá muitos esferócitos no esfregaço sanguíneo e contagem de reticulócitos elevada. Os eritrócitos de recém-nascidos com incompatibilidade por ABO podem ter aumento da fragilidade osmótica e auto-hemólise, como na EH. A auto-hemólise não é corrigida por glicose, como na EH. A história familiar e a evolução a longo prazo costumam ajudar no diagnóstico de EH.

C. Manejo. Se o grupo sanguíneo e o teste de Coombs forem realizados no sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos de mães do grupo O, esses neonatos podem ter os níveis de bilirrubina monitorados e o tratamento instituído cedo o suficiente para prevenir hiperbilirrubinemia grave. Contudo, essa abordagem pode ter uma relação custo–benefício desfavorável, porque a maioria dos neonatos não apresenta icterícia significativa e apenas 10% daqueles com teste de Coombs direto positivo para incompatibilidade por ABO precisarão de fototerapia. Na ausência de avaliação rotineira de todos os recém-nascidos de mães do grupo O, deve-se basear na observação clínica para detectar os neonatos ictéricos. Isso depende da observação dos cuidadores e pode não ser confiável em recém-nascidos cuja pigmentação cutânea dificulta o diagnóstico de icterícia. Um nível de bilirrubina com 12 horas de vida ou a tipagem e teste de Coombs no sangue do cordão umbilical de todos os recém-nascidos negros ou asiáticos de mães do grupo O pode ser um meio-termo aceitável. Os recém-nascidos de mães do grupo O que receberão alta precoce (dentro de 24 horas) devem ser avaliados para incompatibilidade por ABO, e os pais devem ser instruídos acerca da possibilidade de icterícia. Muitos neonatos apresentam uma elevação inicial da bilirrubina que cai rapidamente até níveis normais. Se os critérios para doença por Rh forem empregados, muitos neonatos serão submetidos a tratamento desnecessário. Uma conduta para o uso de fototerapia e exsanguineotransfusão foi delineada em VI.B. Pode-se considerar a γ-globulina IV para inibir a hemólise (veja IX.D). O *kernicterus* foi descrito na incompatibilidade por ABO. Se a exsanguineotransfusão for necessária, deve-se utilizar sangue do grupo O do mesmo tipo Rh do recém-nascido com título baixo de anticorpos anti-A ou anti-B. Costumamos utilizar células do grupo O suspensas em plasma do grupo AB. Não há necessidade de diagnóstico ou tratamento pré-natal, nem de parto precoce.

Leituras Sugeridas

American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297–316.

Benders MJ, van Bel F, van de Bor M. The effect of phototherapy on cerebral blood flow velocity in preterm infants. *Acta Paediatr* 1998; 87:786–791.

Benders MJ, van Bel F, van de Bor M. The effect of phototherapy on renal blood flow velocity in preterm infants. *Biol Neonate* 1998; 73:228–234.

Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM, Johnson. Predictive ability of a predischarge hourspecific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103:6–14.

Bhutani VK, Gourley GR, Adler S. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000; 106:E17.

Bhutani VK, Johnson LH. Jaundice technologies: Prediction of hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. *J Perinatol* 2001;21(Suppl 1):S76–S82; discussion S83–S87.

Caglayan S, Candemir H, Aksit S, et al. Superiority of oral agar and phototherapy combination in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1993; 92:86–89.

Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344:581–590.

Gourley GR. Breastfeeding, diet, and hyperbilirubinemia. *NeoReviews* 2000; 1:e25–e30.

Gura KM, Duggan CP, Collier SB, et al. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: Implications for future management. *Pediatrics* 2006; 118:e197–201.

Hammerman C, Kaplan M. Recent developments in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *NeoReviews* 2000; 1:e19–e24.

Iolascon A, Faienza MF, Moretti A, et al. UGT1 promoter polymorphism accounts for increased neonatal appearance of hereditary spherocytosis. *Blood* 1998; 91:1093.

Kaplan M, Hammerman C, Renbaum P, et al. Gilbert's syndrome and hyperbilirubinaemia in ABO-incompatible neonates. *Lancet* 2000; 356:652–653.

Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A worldwide potential cause of severe neonatal hyperbilirubinemia. *NeoReviews* 2000; 1:e32–e38.

Kaplan M. Genetic interactions in the pathogenesis of neonatal hyperbilirubinemia: Gilbert's Syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Perinatol* 2001; 21(Suppl 1):S30–S34; discussion S35–S39.

Kappas A, Drummond GS, Valaes T. A single dose of Sn-mesoporphyrin prevents development of severe hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient newborns. *Pediatrics* 2001; 108:25–30.

MacDonald MG. Hidden risks: Early discharge and bilirubin toxicity due to glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1995; 96:734–738.

Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breastfed term newborns. *Pediatrics* 1995; 96:730–733.

Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubinometry decreases the need for serum bilirubin measurements and saves money. *Pediatrics* 1997; 99:599–601.

Maisels MJ. Neonatal Jaundice. *Pediatr Rev* 2006; 27:443–454.

Martinez JC, Maisels MJ, Otheguy L, et al. Hyperbilirubinemia in the breastfed newborn: A controlled trial of four interventions. *Pediatrics* 1993; 91:470–473.

Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, et al. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics* 1999; 103:1224–1227.

Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, et al. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphateglucuronosyltransferase gene. *Pediatrics* 2000; 106:E59.

Monaghan G, McLellan A, McGeehan A, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Pediatr* 1999; 134:441–446.

Moise KJ. *Diagnosis and management of Rhesus (Rh) alloimmunization.* http://stone.utdol.com/APP/index.asp. December 2002.

Moise KJ. Diagnosing hemolytic disease of the fetus – time to put away the needles? *N Engl J Med* 2006; 355(2):192–194.

Newman TB, Klebanoff MA. Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome:Another look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics* 1993; 92:651–657.

Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:1140–1147.

Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *N Engl J Med* 2006; 354:1889–900.

Peterec SM. Management of neonatal Rh disease. *Clin Perinatol* 1995; 22:561–592.

Pezzati M, Biagiotti R, Vangi V, et al. Changes in mesenteric blood flow response to feeding: Conventional versus fiber-optic phototherapy. *Pediatrics* 2000; 105:350–353.

Rubo J, Albrecht K, Lasch P, High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 1992; 121:93–97.

Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108:31–39.

Suchy FJ. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev* 2004; 25:388–396.

Tan KL. Decreased response to phototherapy for neonatal jaundice in breast-fed infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:1187–1190.

Watchko JF, Oski FA. Kernicterus in preterm newborns: Past, present, and future. *Pediatrics* 1992; 90:707–715.

Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, et al. Toward understanding kernicterus: A challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics* 2006; 117:474–485.

Zallen GS, Bliss DW, Curran TJ, et al. Bilary atresia. *Pediatr Rev* 2006; 27:243–248.

19 ABUSO DE DROGAS E ABSTINÊNCIA

Sylvia Schechner

I. ABUSO MATERNO DE SUBSTÂNCIAS. Na epidemia atual de abuso de substâncias nos Estados Unidos, as drogas mais freqüentemente utilizadas são canabinóides, heroína, metanfetamina e cocaína. A cocaína é usada provavelmente devido à sua forma alcalóide barata, *crack*. A elevada pureza da heroína disponível torna a inalação ou o fumo opções viáveis e, em conseqüência, aumentou o consumo em comparação com alguns anos atrás, quando a injeção era a única opção. A metanfetamina pode ser fumada, inalada ou ingerida por via oral e facilmente adquirida nas ruas. Há uma prevalência geral de 15% de pelo menos uma das substâncias ilícitas anteriormente mencionadas em amostras de urina obtidas durante a gravidez. A exposição intra-uterina ao álcool ocorre com freqüência maior do que com todas as substâncias ilícitas citadas combinadas. A despeito de toda a publicidade adversa, o uso de tabaco continua em aproximadamente 17% das gestações, e apenas 20% das mulheres fumantes abandonam esse hábito quando engravidam. Estamos atendendo mais mulheres que usam medicamentos psicotrópicos durante a gravidez. Estima-se que cerca de 14% das mulheres grávidas sofrem de algum tipo de transtorno mental, e mais de metade recebem medicamentos que não são recomendados durante a gestação (1). A síndrome de abstinência neonatal (SAN) iatrogênica pode ser observada em recém-nascidos que necessitaram de narcóticos como sedação para cirurgia ou outros procedimentos.

II. DIAGNÓSTICO

A. Obtenha uma história médica e psicossocial abrangente, incluindo perguntas específicas sobre uso materno de drogas, como parte de toda avaliação pré-natal e neonatal, embora seja difícil obter informações precisas acerca do uso de drogas ilícitas durante a gravidez.

1. Associações maternas ao abuso de drogas

- **a.** Assistência pré-natal precária ou inexistente.
- **b.** Parto pré-termo.
- **c.** Ruptura placentária.
- **d.** Parto excessivamente rápido.
- **e.** Demandas ou solicitações freqüentes por altas doses de analgésicos.

2. Sinais de abuso materno de drogas no recém-nascido

- **a.** Pequeno para a idade gestacional (PIG).
- **b.** Microcefalia.
- **c.** Acidente vascular encefálico ou qualquer infarto arterial neonatal.
- **d.** Qualquer um dos sintomas citados no Quadro 19.1.

B. Exames de diagnóstico. Deve-se realizar triagem urinária se a abstinência de drogas for uma possibilidade. A análise do mecônio por radioimunoensaio oferece uma percepção mais longa do padrão de uso de drogas, mas é dispendiosa. A análise dos cabelos do neonato pode revelar o uso materno de drogas durante os 3 meses precedentes, mas os cabelos crescem lentamente e o uso recente de drogas pode não ser detectado. Considere as implicações de um resultado positivo do exame. A seguir, nossa declaração sobre a realização dos exames:

Diretrizes Médicas para a Investigação, Notificação e Assistência de Neonatos que Possam Ter Sido Expostos a Substâncias Controladas no Período Pré-natal

Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

1. Investigação

a. Finalidade. Um exame de urina positivo para substâncias controladas serve a várias finalidades: (i) ajuda a completar a investigação diagnóstica de recém-nascido com sintomas de dependência ou abstinência de drogas (p. ex., crises epilépticas ou abalos), (ii) serve como um marcador para neonatos sob risco de atraso do desenvolvimento e (iii) indica as famílias de risco que necessitam de serviços sociais. (Porém, um resultado negativo do exame não exclui nenhum desses itens.)

b. Recém-nascidos sintomáticos

i. Recomenda-se a realização de triagem toxicológica aos recém-nascidos com qualquer um dos seguintes sintomas: (i) crescimento intra-uterino restrito (CIUR) grave, o qual é definido como peso ao nascer abaixo do percentil 3; (ii) sintomas compatíveis com dependência e abstinência neonatais de drogas; (iii) irritabilidade do sistema nervoso central (SNC); e (iv) sintomas compatíveis com hemorragia intracraniana (HIC), como crises epilépticas focais ou paresia. Esses critérios devem servir apenas como referências. O médico assistente deve decidir em cada caso se a triagem toxicológica está indicada.

QUADRO 19.1 Síndromes de Abstinência Relatadas em Recém-nascidos após a Ingestão Materna de Drogas

	Letargia	Controle ruim do estado	Febre	Sudorese	Taquicardia	Taquipnéia	Cianose	Choro agudo	Sono alterado	Tremores	Hipotonia	Hipertonia	Hiper-reflexia	Sucção aumentada	Sucção ineficaz	Irritabilidade	Abalos	Crises epilépticas	Congestão nasal	Espirros/bocejos	Apetite voraz	Vômitos	Regurgitação excessiva	Diarréia	Perda ponderal	Distensão abdominal	Início	Duração
Narcóticos																												
Heroína			X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		1–144 h	7–20 d
Metadona			X	X	X	X		X	X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		1–14 d	20–45 d
Propoxifeno				X	X	X		X		X		X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	±		3–20 h	56 h–6 d
Pentazocina mais tripelenamina					X	X		X		X	X	X		X		X	X	X		X		X		X		X		
Pentazocina mais piribenzamina						X		X					X		X	X	X											
Codeína			X							X	X	X	X		X	X	X					X		X			0,5–30 h	4–17 d
Sedativos																												
Barbitúricos				X				±	X	X	X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		0,5 h–14 d	11 d–6 meses
Butalbital (Fiorinal, Esgic)															X	X	X	?	X								2 d	24 d
Clordiazepóxido										X						X											21 d	37 d
Diazepam						X	X				X		X	X	X		X						X		X		2–6 h	10 d–6 sem
Difenidramina										X												X					5 d	10 d–5 sem
Etanol						X				X		X				X	X	X		±				±	X		6–12 d	
Etclorvinol (Placidyl) (mais propoxifeno mais diazepam)						X					X				X	X					X	X					24 h	9–10 d
Glutetimida (mais heroína)				X		X		X		X		X	X			X								X			8 h	45 d
Hidroxizina (Vistaril) (600 mg/d mais Pb)						X		X		X			X		X	X	X	X									15 h	156 d
Estimulantes																												
Metanfetamina	X	X						X				X				X				X								5–24 h
Fenciclidina											X	X	X									X		X			18–20 h	18 d–2 meses
Cocaína	X	X						X	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X							1–3 d	
Antidepressivos																												
Tricíclicos				X	X	X	X			X	X	X	X		X	X	X	X									5–12 h	96 h–30 d
Antipsicóticos																												
Fenotiazínicos								X		X		X	X	X	X	X	X								X		21 d	> 11 d–4 meses

X = sintoma geralmente presente; ± = sintoma pode estar presente, mas nem sempre; Pb = fenobarbital.

ii. É norma do hospital não solicitar consentimento separado dos pais para realizar triagem toxicológica em recém-nascido sintomático. Como a investigação de neonatos sintomáticos é realizada a fim de auxiliar o diagnóstico ou tratamento médico do neonato, o consentimento geral obtido dos pais no formulário assinado à internação geralmente é suficiente. Não obstante, o pediatra responsável deve informar aos pais (antes do exame, se possível) sobre a finalidade da triagem toxicológica, e que um resultado positivo será notificado à Secretaria Estadual de Serviços Sociais. Essa conversa deve ser documentada no prontuário médico. Caso os pais, quando informados, se oponham à realização da triagem toxicológica, deve-se consultar o departamento jurídico. Os resultados do exame e as medidas subseqüentes ou o tratamento devem ser discutidos com os pais. O obstetra também deve ser informado de todos os resultados positivos.

c. Recém-nascidos assintomáticos

i. Deve-se obter consentimento específico dos pais para realizar triagem toxicológica em um neonato assintomático. (O consentimento geral à internação não é suficiente.) Como parte do processo de obtenção do consentimento, os pais devem ser informados pelo médico assistente ou médico designado para realizar o exame que um resultado positivo provavelmente será comunicado à Secretaria Estadual de Serviços Sociais. A documentação dessa conversa e da resposta verbal dos pais deve ser registrada no prontuário médico do neonato. (Não é necessário obter um formulário de consentimento escrito separado assinado pelos pais.) O obstetra também deve ser notificado de todos os resultados positivos.

ii. A investigação de um neonato assintomático está indicada nas seguintes circunstâncias: (i) ausência de assistência pré-natal adequada, (ii) história atual ou pregressa ou sinais de abuso de substâncias nos pais ou (iii) descolamento prematuro da placenta. Esses critérios são apenas referências. É responsabilidade do médico assistente determinar em cada caso se a investigação de um neonato assintomático poderá ser benéfica.

2. Notificação. Os médicos, enfermeiros, assistentes sociais e outros profissionais de saúde são obrigados por lei (State of Massachusetts' Protection and Care of Children Act, conhecida como 51A) a notificar à Secretaria Estadual de Serviços Sociais os casos suspeitos de maus-tratos e negligência infantis, incluindo todos os recém-nascidos "considerados fisicamente dependentes de uma droga causadora de adição ao nascimento". As notificações enviadas por este hospital geralmente são preenchidas pelo departamento de serviços sociais. Por conseguinte, esse departamento deve ser informado de todos os neonatos com sintomas de dependência física de uma droga causadora de adição, de modo que a notificação 51A possa ser gerada, como determina a lei.

O departamento de serviços sociais do hospital também deve ser informado de todos os neonatos assintomáticos com triagem toxicológica positiva, bem como todos os neonatos considerados sob risco devido à possibilidade de abuso de substâncias pelos pais ou pela família. A lei não determina que tais casos sejam automaticamente notificados, e o departamento de serviços sociais realizará avaliação adicional para definir se existe uma situação em potencial de maus-tratos ou negligência. Caso se acredite que essa situação existe, a notificação será enviada. A experiência prévia mostra que na maioria das situações envolvendo um recém-nascido com triagem toxicológica positiva (independentemente da presença de sintomas) a notificação do caso é oportuna.

As drogas administradas durante o parto podem criar dificuldade na interpretação dos resultados do exame de urina. O período de tempo em que os resultados permanecem positivos varia com a droga.

a. Cocaína: até 4 dias
b. Heroína: 2 a 4 dias
c. Fenciclidina (PCP): 2 a 4 dias
d. Maconha: 2 a 5 dias

Se as drogas tiverem sido usadas antes desses períodos, resultados negativos podem dar uma falsa sensação de segurança.

C. Uma mãe dependente de droga está sob **risco aumentado de outras doenças**, como doenças sexualmente transmissíveis, tuberculose, hepatites B e C e síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), especialmente se ela recorrer ao uso de drogas intravenosas ou prostituição. Cerca de 30% das gestantes usuárias de drogas intravenosas são soropositivas para o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

III. ABSTINÊNCIA NO RECÉM-NASCIDO. O início dos sintomas de abstinência aguda de narcóticos varia desde logo após o nascimento a 2 semanas de idade, mas os sintomas geralmente começam em 24 a 48 horas, de acordo com o tipo de droga e quando a mãe tomou a última dose. O Quadro 19.1 mostra os sintomas de abstinência em recém-nascidos. A metadona, a heroína e a cocaína são as razões mais comuns para abstinência em nossos berçários.

A. A gravidade da abstinência depende das drogas utilizadas. A abstinência devida ao uso de múltiplas drogas é mais grave que a da metadona, que por sua vez é mais grave que a dos opiáceos ou da cocaína.

B. A **metadona** é utilizada na gravidez para tratar a dependência de heroína, em virtude de sua capacidade de bloquear os efeitos eufóricos da heroína.

1. Causa abstinência em 75 a 90% dos neonatos expostos *in utero*. Os neonatos a termo exibem sintomas de abstinência mais graves que os pré-termo.

2. A intensidade dos sintomas correlaciona-se com a dose materna.
3. Uma dose de manutenção de metadona < 20 mg/dia durante a gestação reduzirá os sintomas no recém-nascido. Doses mais altas de metadona podem aumentar a intensidade e prolongar a abstinência. Doses mais altas têm sido usadas nos últimos anos, porque se observou maior adesão dos dependentes de heroína mantidos com doses de metadona > 80 mg.
4. Alguns neonatos apresentam abstinência tardia, que pode ser de dois tipos:
   a. Os sintomas aparecem logo após o nascimento, melhoram e recorrem após 2 a 4 semanas.
   b. Os sintomas não ocorrem ao nascimento, mas surgem 2 a 3 semanas depois.
5. Efeitos no recém-nascido exposto à metadona durante a gravidez:
   a. Redução do peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascer.
   b. Perturbações do sono.
   c. Depressão do comportamento interativo.
   d. Baixa capacidade de acalmar-se.
   e. Tremores.
   f. Hipertonia.
   g. Crises epilépticas associadas a abstinência.
   h. Pneumografias anormais.
   i. Aumento da incidência de síndrome de morte súbita do lactente (SMSL).
   j. Estudos de acompanhamento revelaram incidência mais alta de hiperatividade, distúrbios do aprendizado e do comportamento e adaptação social precária. A incidência aumentada pode decorrer mais de fatores ambientais que da exposição *in utero* à metadona.

C. **Diagnóstico diferencial.** Considere a hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, sepse e meningite, ainda que o diagnóstico materno de dependência química seja certo.

IV. **TRATAMENTO DA ABSTINÊNCIA DE NARCÓTICO NO RECÉM-NASCIDO.** O objetivo é que o neonato não tenha irritabilidade, vômitos ou diarréia, alimente-se bem e durma entre as refeições e não permaneça sob sedação intensa (veja a Fig. 19.1). Jamais se deve fornecer **naloxona** (Narcan) a esses neonatos ou àquele cuja mãe receba metadona; a naloxona poderia precipitar abstinência imediata ou crises epilépticas.

A. **Tratamento sintomático.** Quarenta por cento não precisam de medicação. A assistência sintomática inclui contenção estreita em cueiros, períodos freqüentes no colo do cuidador, embalo do neonato, colocação em área tranqüila e levemente escura e, se necessário, fórmula hipercalórica (24 cal/30 mL).

B. **Medicação.** Os neonatos que são refratários ao tratamento sintomático necessitam de medicação. Baseie a decisão de prescrever medicamentos na avaliação objetiva dos sintomas, registrados em um formulário de pontuação de abstinência, como aquele mostrado na Fig. 19.2. Um escore total de abstinência igual ou maior que 8 em três avaliações consecutivas indica a necessidade de intervenção farmacológica. Quando a pontuação do recém-nascido alcançar ou ultrapassar 8, diminua o intervalo entre as avaliações de 4 para 2 horas. Depois que o efeito desejado foi obtido por 72 horas, reduz-se a dose da medicação lentamente até suspendê-la. Observe o neonato por 2 a 3 dias antes da alta. Atualmente, existem muito poucas evidências acerca da eficácia de diferentes esquemas farmacológicos para o tratamento da SAN. São necessários novos estudos para produzir evidências que nos permitam uma escolha racional entre modalidades terapêuticas (tintura de ópio, morfina, fenobarbital, morfina e fenobarbital, metadona). Empregamos os seguintes agentes farmacológicos em nossos berçários:

1. **Solução de morfina neonatal (SMN).** A solução de sulfato de morfina na concentração de 0,4 mg/mL é nosso tratamento de escolha para a abstinência de narcótico.
   a. É uma reposição farmacológica.
   b. Controla todos os sintomas.
   c. Compromete menos a sucção do que outros medicamentos.
   d. Contém poucos aditivos.

   Contudo, doses altas muitas vezes são necessárias, e a suspensão da droga é lenta.

   Esta é a dose equivalente de morfina contida na solução de ópio neonatal (SON). Como o único diluente é água, ela evita álcool, conservantes ou cânfora. A SMN é preparada na farmácia do hospital. Possui maior estabilidade do que a tintura desodorizada de ópio (TDO) e, se preparada com técnica apropriada, não há problema com crescimento excessivo de fungos ou microrganismos.

   Um **esquema posológico para a SMN ou SON** segundo o escore de abstinência é:

Escore	SMN ou SON
8–10	0,8 mL/kg/dia dividido 4/4 h
11–13	1,2 mL/kg/dia dividido 4/4 h
14–16	1,6 mL/kg/dia dividido 4/4 h
17 ou maior	2,0 mL/kg/dia dividido 4/4 h; aumentar em incrementos de 0,4 mL até controle dos sintomas

Acrescenta-se fenobarbital para controlar a irritabilidade quando a dose de SMN ou SON é > 2 mL/kg/dia. Alguns neonatos necessitam de medicação com freqüência maior do que 4/4 horas.

Depois que uma dose adequada foi alcançada, e os escores do recém-nascido se mantêm < 8 há 72 horas, reduz-se a dose diária total em 10%. Se o desmame da medicação resultar em escores > 8, retorne à última dose eficaz. Pode-se suspender a SMN ou SON quando a dose diária for < 0,3 mL/kg/dia. O neonato deve ser capaz de tolerar sintomas leves durante a redução da dose.

Se os escores forem baixos, verifique se o neonato não está recebendo uma dose excessiva. Os efeitos da dose excessiva incluem sonolência, constipação, sucção débil, hipotermia, depressão respiratória, apnéia, bradicardia e subseqüentemente narcose profunda com embotamento. Se tais sintomas ocorrerem, interrompa a medicação até que os escores de abstinência estejam acima de 8. Usa-se docusato para tratar a constipação.

2. **SON** (TDO). Se a SMN não estiver disponível, pode-se utilizar a solução de ópio neonatal (SON) no tratamento da abstinência de narcóticos. A tintura desodorizada de ópio (TDO) é uma solução hidroalcoólica que contém láudano USP a 10% e é igual à morfina a 1,0%. A solução é diluída 25 vezes em água estéril até uma concentração e potência iguais à do elixir paregórico (0,4 mg de morfina/mL). A mistura diluída deve ser chamada de SON, conforme sugerido no *Neonatal Drug Withdrawal Statement* do Comitê de Drogas da Academia Americana de Pediatria (AAP). A dose de SON é igual à da SMN. A diluição é estável por 2 semanas. Deve-se guardar a solução de tintura de ópio na farmácia e diluí-la lá devido à possibilidade de fornecer a mistura mais forte ao paciente por equívoco.
3. O **elixir paregórico** contém ópio a 0,4%, equivalente a morfina a 0,04% (0,4 mg/mL). Também contém essência de anis, ácido benzóico, cânfora e glicerina em base alcoólica. A dose é igual à de SMN ou SON. O elixir paregórico está prontamente disponível e tem prazo de validade longo. Em virtude dos efeitos desconhecidos de muitos dos ingredientes, não o utilizamos.
4. **Fenobarbital.** Fornece-se uma dose de ataque de 20 mg/kg. Se três escores consecutivos forem > 8 ou dois escores consecutivos > 12, pode-se dar nova dose de ataque de 10 mg/kg/dose a cada 8–12 h, se necessário, até que o total cumulativo de todas as doses de ataque alcance o máximo de 40 mg/kg. A dose de manutenção depende da soma das doses de ataque, e é fornecida uma vez ao dia.

Soma cumulativa das doses de ataque	Manutenção do fenobarbital
20 mg/kg	5 mg/kg/d
30 mg/kg	6,5 mg/kg/d
40 mg/kg	8 mg/kg/d
O fenobarbital pode ser fornecido VO ou IM. Em geral, a administração é VO.	

a. **Níveis séricos**
   i. Caso o recém-nascido tenha recebido uma dose cumulativa de fenobarbital igual ou maior que 30 mg/kg, deve-se medir o nível sérico antes de fornecer doses de ataque adicionais.
   ii. Coleta-se a amostra para o nível sérico antes da primeira dose de manutenção a fim de avaliar a concentração de fenobarbital inicial.
   iii. Os níveis mínimos da medicação são medidos uma vez por semana.
   iv. Mede-se o nível sérico se os escores do neonato permanecerem > 8 a despeito de doses de ataque apropriadas ou se os escores repetidos forem < 4 com sinais clínicos de sedação.

Reduz-se a dose em 10% por dia após a melhora dos sintomas. O fenobarbital é a droga de escolha caso se acredite que o recém-nascido tem abstinência de droga não-narcótica ou de múltiplas drogas. Na abstinência de narcóticos, alguns preferem o fenobarbital à SON a fim de interromper a exposição do cérebro neonatal em desenvolvimento aos narcóticos. Os possíveis efeitos colaterais do fenobarbital incluem sedação e sucção débil. Ele não controla a diarréia que ocorre na abstinência. O uso de fenobarbital associado à SMN permite uma dose menor da última e minora os efeitos colaterais. O elixir de fenobarbital pode conter álcool a 20%, e a forma parenteral pode conter propileno glicol, álcool etílico e álcool benzílico.

5. **A morfina e o fenobarbital** podem ser iniciados juntos para os recém-nascidos em abstinência de múltiplas drogas e reduzir os sintomas em comparação com o uso isolado de um deles.

A dose inicial de morfina (0,4 mg/mL) é 0,05 mL/kg 4/4 h, e aumentada em incrementos de 0,1 mL/kg para escores > 7. A morfina é reduzida em 0,1 mL/kg para escores < 5 por 24 horas. O fenobarbital é fornecido em duas doses de 10 mg/kg 12/12 h, seguidas por manutenção de 5 mg/kg duas vezes ao dia, 12 horas após a última dose de ataque. Níveis séricos de fenobarbital de 20 a 30 mg/dL são ideais.

A morfina deve ser suspensa primeiro e o neonato observado por 2 a 3 dias sem morfina, em uso apenas de fenobarbital.

Isso permite que o recém-nascido receba alta para o lar, no contexto de um ambiente apropriado, com prescrição de fenobarbital. Pode-se permitir que o neonato cresça sem aumento da dose, ou o pe-

diatra assistente reduz a dose de fenobarbital a seu critério. Em virtude da literatura recente que relata deficiência cognitiva e redução da massa cerebral associadas à exposição pré- e pós-natal de seres humanos a drogas antiepilépticas, a droga de primeira escolha no nosso tratamento da SAN continua a ser a morfina.

A morfina, em doses de 0,1 a 0,2 mg/kg, pode ser eficaz no tratamento de emergência de crises convulsivas ou do choque conseqüente a abstinência aguda de narcóticos.

6. A **clorpromazina** deixou de ser usada em nossos berçários devido aos seus efeitos colaterais inaceitáveis, incluindo discinesia tardia. É útil para controlar os vômitos e a diarréia que às vezes ocorrem durante a abstinência. A dose é de 1,5 a 3 mg/kg/dia, administrada em quatro doses fracionadas, primeiro IM, depois VO. Mantém-se essa dose por 2 a 4 dias e depois reduz-se conforme tolerado a cada 2 a 4 dias.
7. Não utilizamos a **metadona** rotineiramente na abstinência de narcóticos. A metadona é excretada no leite materno em nível muito baixo. Atualmente considera-se seguro que mães tratadas com metadona amamentem se não houver outras contra-indicações. Sua meia-vida plasmática é longa (24 horas). As doses utilizadas são uma dose de ataque inicial de 0,1 mg/kg/dose, com doses adicionais de 0,025 mg/kg 4/4 horas até que os sintomas sejam controlados. A dose diária máxima é 0,5 mg/kg/dia. A dose de manutenção é a dose total de metadona fornecida nas 24 horas prévias dividida por 2 e fornecida 12/12 horas. Depois, pode-se tentar o desmame da metadona fornecendo-a 12/12 horas e depois a cada 24 horas na última dose usada. Quando a dose atingir 0,05 mg/kg/dia, pode-se suspendê-la. A apresentação oral de metadona contém etanol a 8%.
8. Não recomendamos o **diazepam** (Valium), mas ele tem sido usado para controle dos sintomas. Alguns hospitais o empregam em doses de 0,1 a 0,3 mg/kg IM até que os sintomas sejam controlados, reduzem a dose pela metade, então mudam o intervalo para 12 horas e reduzem a dose de novo. O principal efeito colateral é depressão respiratória. Sintomas de rebote, incluindo crises epilépticas, depressão respiratória e bradicardia, foram observados durante o uso de diazepam. Já ocorreu abstinência após a suspensão do tratamento. O benzoato de sódio incluído no diazepam parenteral pode interferir na ligação da bilirrubina à albumina. O fabricante adverte que a segurança e a eficácia do diazepam injetável não foram estabelecidas no recém-nascido (veja o Apêndice A).
9. O **lorazepam** é freqüentemente utilizado para sedação, sozinho ou com SMN ou SON. A preparação parenteral de lorazepam contém álcool benzílico e polietileno glicol. É fornecido na dose de 0,05 a 0,1 mg/kg IV por dose. Quando utilizado juntamente com SON, pode reduzir a quantidade necessária desta. Os dados acerca do seu uso em recém-nascidos são limitados.

   Devem-se monitorar as entradas e eliminações de **líquido e eletrólitos** estreitamente. Reponha as perdas, se necessário.

   O **formulário de pontuação de abstinência de narcótico** (veja a Fig. 19.2) ajuda a estabelecer critérios objetivos para o desmame de medicamentos no neonato. Irritabilidade, tremores e padrões de sono alterados podem durar até 6 meses e não devem ser uma razão para manter a medicação. Consulte a abordagem geral do tratamento descrita na Fig. 19.1.

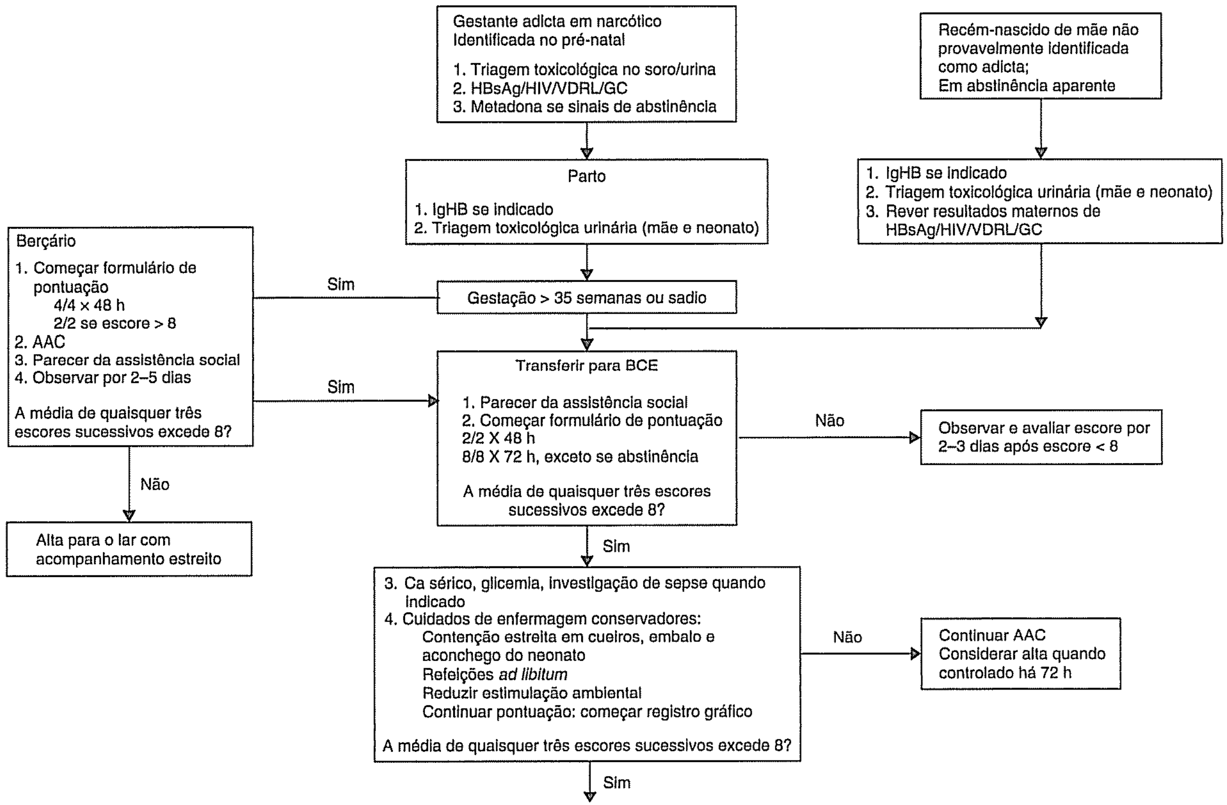
V. DEPENDÊNCIA MATERNA DE OUTRAS DROGAS QUE NÃO NARCÓTICOS.

Os recém-nascidos de mães que usam drogas diferentes dos narcóticos podem ser sintomáticos.

A. A **cocaína** tem um efeito anorético potente e pode causar desnutrição pré-natal, aumento da taxa de parto prematuro, aborto espontâneo, descolamento prematuro da placenta, sofrimento fetal, líquido amniótico tinto de mecônio e baixos escores de Apgar. A cocaína eleva as catecolaminas, que podem intensificar a contratilidade uterina e causar hipertensão materna e vasoconstrição placentária, com redução do fluxo sanguíneo uterino e hipoxia fetal.

1. As seguintes **anomalias congênitas** estão associadas ao uso de cocaína durante a gravidez: anomalias cardíacas; malformações genitourinárias; atresias intestinais; microcefalia com ou sem retardo do crescimento; infartos cerebrais perinatais, geralmente na distribuição da artéria cerebral média com resultantes lesões císticas; enterocolite necrosante de início precoce; e disgenesia retiniana e coloboma da retina.
2. **Efeitos no recém-nascido.** Embora os neonatos adictos em cocaína não mostrem os sinais clássicos de abstinência de narcóticos, eles demonstram padrões de sono anormais, tremores, resposta organizacional precária, incapacidade de ser consolado e resultados transitoriamente anormais no eletroencefalograma (EEG) e potenciais evocados visuais. Muitos desses achados também são verdadeiros acerca do uso de tabaco, e como muitas usuárias de *crack* também fumam, pode ser difícil discernir quais defeitos são específicos da cocaína.
3. **Tratamento.** A abstinência neonatal raramente requer tratamento farmacológico. Quando a gestante usuária de cocaína também abusa de outras drogas, o neonato pode ter abstinência mais grave; nesse caso, utilizamos fenobarbital.

   Se o tratamento sintomático for inadequado (veja III.4), usamos fenobarbital ou lorazepam para sedação.
4. **SMSL.** Os neonatos expostos à cocaína parecem correr um risco 3 a 7 vezes mais alto de SMSL. Esse efeito pode advir de deficiência na regulação da respiração e vigília.
5. Relataram-se **distúrbios a longo prazo,** como déficit de atenção, dificuldades de concentração, padrões de brincadeiras anormais e humor apático, deprimido. Alguns acreditam que os desfechos neuro-


Gestante adicta em narcótico identificada no pré-natal
1. Triagem toxicológica no soro/urina
2. HBsAg/HIV/VDRL/GC
3. Metadona se sinais de abstinência
Recém-nascido de mãe não provavelmente identificada como adicta;
Em abstinência aparente
Parto
1. IgHB se indicado
2. Triagem toxicológica urinária (mãe e neonato)
1. IgHB se indicado
2. Triagem toxicológica urinária (mãe e neonato)
3. Rever resultados maternos de HBsAg/HIV/VDRL/GC
Berçário
1. Começar formulário de pontuação
4/4 × 48 h
2/2 se escore > 8
2. AAC
3. Parecer da assistência social
4. Observar por 2–5 dias
A média de quaisquer três escores sucessivos excede 8?
Sim
Gestação > 35 semanas ou sadio
Sim
Transferir para BCE
1. Parecer da assistência social
2. Começar formulário de pontuação
2/2 X 48 h
8/8 X 72 h, exceto se abstinência
A média de quaisquer três escores sucessivos excede 8?
Não
Observar e avaliar escore por 2–3 dias após escore < 8
Não
Alta para o lar com acompanhamento estreito
Sim
3. Ca sérico, glicemia, investigação de sepse quando indicado
4. Cuidados de enfermagem conservadores:
Contenção estreita em cueiros, embalo e aconchego do neonato
Refeições ad libitum
Reduzir estimulação ambiental
Continuar pontuação: começar registro gráfico
A média de quaisquer três escores sucessivos excede 8?
Não
Continuar AAC
Considerar alta quando controlado há 72 h
Sim

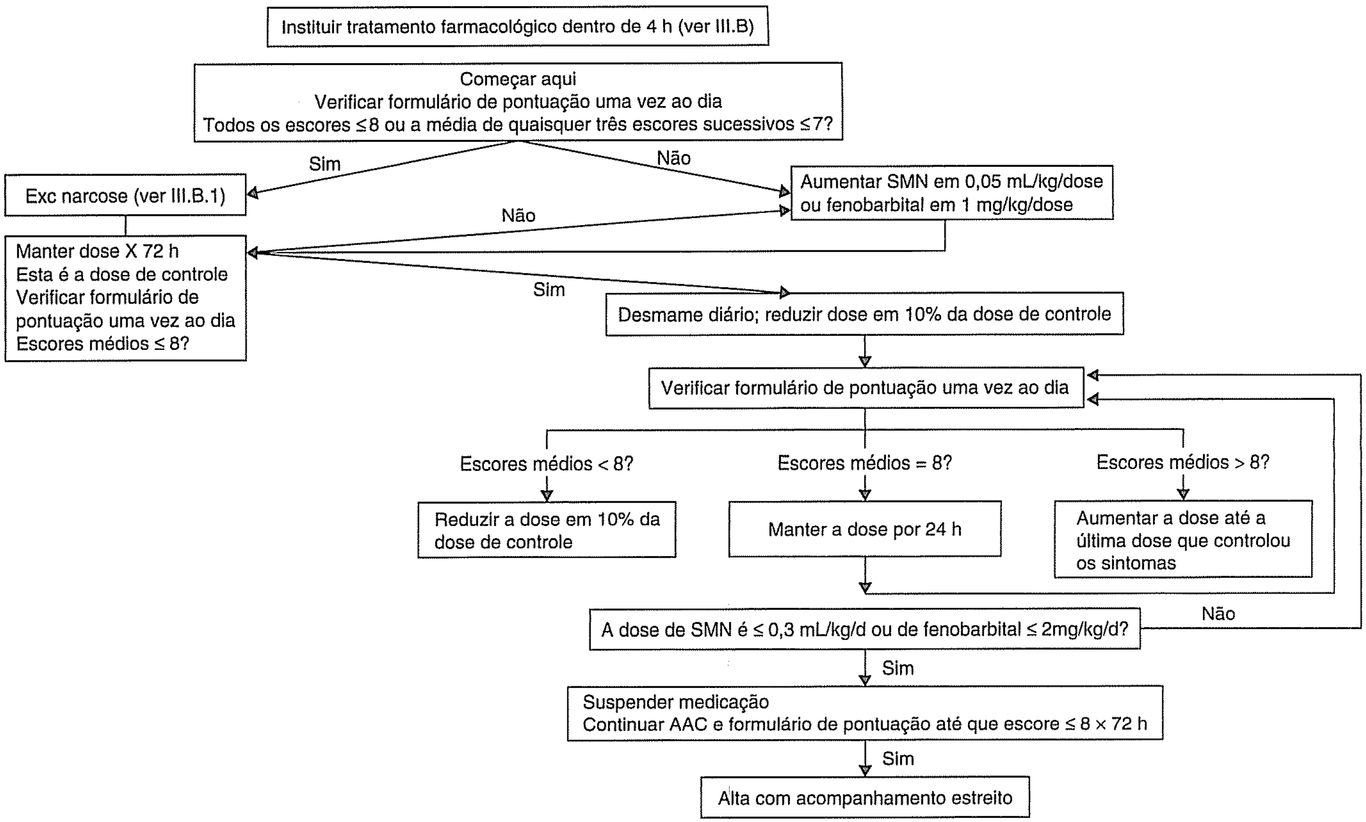


Fig. 19.1 Abordagem geral do tratamento de uma gestante adicta em narcótico identificada na assistência pré-natal e do recém-nascido em abstinência de mãe não previamente identificada como adicta. HBsAg = antígeno de superfície da hepatite B; HIV = vírus da imunodeficiência humana; VDRL = Venereal Disease Research Laboratory; GC = gonorréia; IgHB = imunoglobulina anti-hepatite B; AAC = assistência com amor e carinho; BCE = berçário de cuidados especiais; SMN = solução de morfina neonatal; FR = freqüência respiratória; FC = freqüência cardíaca; Exc = excluir.

DATA: ______

SISTEMA	SINAIS E SINTOMAS	ESCORE	HORA												COMENTÁRIOS
PERTURBAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	Choro agudo excessivo (OU outro) Choro agudo contínuo (OU outro)	2 3													Peso diário:
	Dorme < 1 hora após a refeição Dorme < 2 horas após a refeição Dorme < 3 horas após a refeição	3 2 1													
	Reflexo de Moro hiperativo Reflexo de Moro intensamente hiperativo	2 3													
	Tremores leves quando perturbado Tremores moderados-intensos quando perturbado	1 2													
	Tremores leves sem ser perturbado Tremores moderados-intensos sem ser perturbado	3 4													
	Hipertonia muscular	2													
	Escoriação (explicitar área): ______	1													
	Abalos mioclônicos	3													
	Crises epilépticas generalizadas	5													
PERTURBAÇÕES METABÓLICAS/ VASOMOTORAS/ RESPIRATÓRIAS	Sudorese	1													
	Febre < 38,3°C (37,2–38,2°C) Febre > 38,3°C (38,4°C e mais alta)	1 2													
	Bocejos freqüentes (> 3–4 vezes/período)	1													
	Pele mosqueada	1													
	Congestão nasal	1													
	Espirros (> 3–4 vezes/período)	1													
	Batimento de asas do nariz	2													
	Freqüência respiratória > 60/min Freqüência respiratória > 50/min com retrações	1 2													

Diretrizes para uso do sistema de pontuação de abstinência neonatal

1. Registrar a hora da avaliação (fim do período de observação).
2. Pontuar todos os comportamentos ou sintomas observados durante o período de pontuação, ainda que não estejam presentes no momento do registro. (Por exemplo, se o bebê estava sudoréico às 11:00 h e é avaliado às 12:00 h, quando não está mais sudoréico, ele ainda recebe o ponto de "sudorese".)
3. Acordar o bebê para testar os reflexos. Acalmá-lo antes de avaliar tônus muscular, respiração ou reflexo de Moro. Muitos dos sinais de fome são semelhantes à abstinência. Os achados após a refeição dão uma boa idéia da atividade muscular.
4. Contar a freqüência respiratória durante um minuto inteiro. Sempre medir a temperatura no mesmo local. As temperaturas no formulário são medições *retais*; uma temperatura axilar que seja 1 grau mais baixa também pode indicar abstinência.
5. Não pontuar sudorese se ela advier da contenção com cueiros.
6. Um reflexo de sobressalto não deve substituir o reflexo de Moro.

PERTURBAÇÕES GASTRINTESTINAIS	Sucção excessiva	1													
	Recusa alimentar	2													
	Regurgitação Vômitos em projétil	2 3													
	Fezes moles Fezes aquosas	2 3													
ESCORE TOTAL															
INICIAIS DO EXAMINADOR															

7. Registrar doses administradas (dose/hora/iniciais) no formulário. Variação de uma hora nas doses fornecidas é aceitável para um neonato razoavelmente estável.
8. Registrar peso diário no gráfico.
9. Não hesitar em solicitar a opinião de seus colegas experientes.

Nº	ESQUEMA FARMACOLÓGICO	SITUAÇÃO DO TRATAMENTO	Tx	SITUAÇÃO	DOSE	HORA	SITUAÇÃO	DOSE	HORA	SITUAÇÃO	DOSE	HORA	SITUAÇÃO
1	ESQUEMAS DE TITULAÇÃO	Indicar dose exata, hora de administração e situação do tratamento codificada nos quadrados a seguir	#1										
			#2										
2		Código do tratamento Início (+) Manutenção (m) Aumento (↑) Redução (↓) Suspensão (−)	#3										
			#4										

Droga administrada:	NÍVEIS SÉRICOS DOS AGENTES FARMACOLÓGICOS	HORA	HORA	HORA	HORA
*ANTES DO NASCIMENTO					
– APÓS O NASCIMENTO					

Fig. 19.2 Avaliação e tratamento da síndrome de abstinência neonatal. As diretrizes para uso do sistema de pontuação de abstinência neonatal também são incluídas. (Adaptado de Finnigan LP, et al. A scoring system for evaluation and treatment of neonatal abstinence syndrome: A new clinical and research tool. In: Morselli PL, Garattini S, Serini F, eds. *Basic and therapeutic aspects of perinatal pharmacology.* New York: Raven Press, 1975.)

lógicos e cognitivos da exposição à cocaína são obscuros porque os métodos habituais para medir as funções neurológicas e comportamentais de recém-nascidos são difíceis de quantificar. Também é difícil separar os efeitos do uso de cocaína dos efeitos da falta de assistência pré-natal, uso de múltiplas drogas, tabagismo e os altos riscos associados ao estilo de vida de quem utiliza drogas. Observaram-se crises epilépticas em recém-nascidos de mães nutrizes que usavam cocaína e naqueles expostos à inalação passiva de fumaça de *crack*. Como a cocaína e seus metabólitos são encontrados no leite materno por até 60 horas após o uso, o aleitamento materno não é recomendado.

B. PCP. Uma metanálise de 206 neonatos expostos à fenciclidina no período pré-natal não mostrou quaisquer anomalias congênitas. Os recém-nascidos de mães usuárias de PCP têm tamanho normal. A maioria das manifestações neonatais da exposição *in utero* baseia-se em efeitos neurocomportamentais (irritabilidade, abalos, hipertonia). Como a fenciclidina é excretada no leite materno, deve-se desencorajar o aleitamento caso a mãe a utilize.

C. Maconha. O uso pré-natal pode resultar em gestação mais curta com trabalho de parto prolongado ou estagnado. Pode haver diminuição do crescimento fetal, mas não há aumento de anomalias morfológicas maiores ou menores. Não se relataram efeitos adversos documentados com o aleitamento materno. Contudo, a droga pode persistir no leite por dias após a exposição e tornar-se concentrada com o uso a longo prazo. Deve-se incentivar a mãe a abster-se da droga se desejar amamentar. Alguns encontraram escores de Brazelton baixos nos recém-nascidos e baixos escores de McCarthy durante o acompanhamento.

D. Etanol. Os estudos teratogênicos são confundidos por outros fatores de risco, mas não existe um nível seguro de uso de etanol durante a gravidez. Pode ocorrer retardo simétrico do crescimento *in utero*, cujo grau depende da dose e duração do uso materno e de outros fatores, como o concomitante tabagismo ou o uso de outras drogas e a nutrição geral. Embora o álcool passe livremente para o leite materno, o acetaldeído, seu metabólito tóxico, não é excretado no leite. Por isso, a AAP considera o uso materno moderado de etanol compatível com o aleitamento materno.

1. A **síndrome do álcool fetal (SAF)** inclui as seguintes manifestações: microcefalia, retardo do crescimento, feições dismórficas (como hipoplasia mesofacial, ponte nasal baixa, filtro plano, vermelhão do lábio superior fino, prega epicântica, fissura palpebral curta), problemas cardíacos, hidronefrose, maior incidência de retardo mental, problemas motores e questões comportamentais. A exposição pré-natal maciça ao álcool, com ou sem características físicas da SAF, pode gerar déficits do quociente de inteligência (QI). A exemplo de outras síndromes associadas a anomalias craniofaciais e deficiência auditiva, patologias da fala e linguagem também ocorrem em neonatos com SAF.

E. Tabaco. O tabagismo em mulheres grávidas está associado a elevação da taxa de abortos espontâneos. A resistência vascular placentária é aumentada em conseqüência dos efeitos da nicotina, resultando em isquemia e hipoxia crônicas. A nicotina entra no leite materno em níveis relativamente baixos e não é bem absorvida pelo trato intestinal neonatal. Isso não elimina os riscos para o recém-nascido da exposição passiva à fumaça de cigarro.

1. **Efeitos em recém-nascidos de fumantes regulares (1 maço por dia)**
   a. **Esses neonatos** pesam tipicamente 150 a 250 g menos que os recém-nascidos de não-fumantes. Os efeitos mais marcantes do tabagismo sobre o crescimento fetal ocorrem após o segundo trimestre. Os fetos também estão sob risco por exposição passiva.
   b. Tremores aumentados.
   c. Responsividade auditiva deficiente.
   d. Hipertonia.
   e. Não se detectou nenhuma associação entre tabagismo materno durante a gravidez e anomalias congênitas.
   f. A SMSL esteve associada, com efeito de dose-resposta, ao tabagismo materno, possivelmente devido à exposição passiva à fumaça após o nascimento.

F. A **oxicodona (OxyContin)** tem sido cada vez mais identificada como um **narcótico potente** causador de dependência, e está se tornando uma droga ilícita popular. Temos encontrado eventualmente seu uso legal por mulheres grávidas. Não existem relatos vinculando defeitos congênitos ao seu uso no primeiro trimestre. Os metabólitos da oxicodona são excretados na urina. Em nossa instituição, níveis < 100 ng/mL na urina são indetectáveis e, assim, passam despercebidos em nossa triagem toxicológica habitual para opiáceos. Observamos apenas sintomas leves de abstinência em recém-nascidos. É excretada no leite materno, mas a AAP não tem recomendações atuais acerca do aleitamento materno.

G. Drogas psicotrópicas. As mulheres que utilizam medicamentos psicotrópicos e desejam engravidar devem decidir se pretendem continuar a usar a medicação durante a gestação e considerar os efeitos dessa decisão sobre a saúde delas e as conseqüências em potencial dos medicamentos para o seu feto. Os sintomas de abstinência que observamos nos recém-nascidos de mães que usavam uma única droga psicotrópica e nenhum outro narcótico ou qualquer não-narcótico citado anteriormente limitaram-se a sintomas transitórios de irritabilidade, abalos e dificuldade respiratória leve.

Os efeitos no desenvolvimento a longo prazo de crianças expostas a inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são desconhecidos. Alguns dos ISRS usados mais comumente são descritos a seguir. Para uma revisão mais completa, por favor consulte as recomendações do Comitê do Feto e Recém-Nasci-

do da Academia Americana de Pediatria sobre o uso de medicamentos psicoativos durante a gravidez. Os ISRS mais comuns que nós encontramos são:

1. O **cloridrato de paroxetina (Paxil)** é comumente usado para tratar a depressão e ansiedade. Atravessa a placenta prontamente e, embora se acreditasse inicialmente que não aumenta o risco teratogênico, estudos mais recentes indicaram que os recém-nascidos de mães tratadas com paroxetina no primeiro trimestre tiveram um risco 1,5 vez mais alto de malformações cardíacas e 1,8 vez mais alto de malformações congênitas, em comparação com mães tratadas com outros antidepressivos. A *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) modificou a categoria da paroxetina na gravidez de C para D. O risco para a lactação é Nível II segundo a FDA.

   Os níveis no leite materno são variáveis, com concentrações mais altas no leite anterior do que no posterior. As amostras séricas de lactentes alimentados ao seio de mães em uso de paroxetina tinham quantidades mínimas da droga, sem sintomas adversos. Portanto, parece que não há razão para desincentivar o aleitamento materno das mães em uso de paroxetina no caso de recém-nascidos a termo sadios.
2. **Sertralina (Zoloft).** As relações entre os níveis médios no sangue do cordão umbilical e no soro materno são significativamente menores para a sertralina do que para a fluoxetina (Prozac). A FDA a enquadra como classe C na gravidez.

   Estudo recente demonstrou níveis séricos detectáveis em lactentes alimentados ao seio de mães que usavam 100 mg ou mais de sertralina. Não houve seqüelas significativas. A FDA classifica o risco para a lactação como Nível II.
3. A **fluoxetina (Prozac)** é o ISRS mais bem estudado na gestação. Não parece haver aumento do risco de perda fetal, anomalias fetais maiores ou qualquer efeito sobre o QI global ou o desenvolvimento comportamental. Casos de dificuldade respiratória leve transitória, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, problemas alimentares e abalos foram relatados em gestantes que usaram a fluoxetina no terceiro trimestre. A FDA a enquadra como classe C na gravidez.

   O nível de fluoxetina no leite materno é o mais alto em comparação com o dos demais ISRS. Chegou a 10,8% da dose materna ajustada ao peso. Atualmente, a AAP considera que "os efeitos sobre o lactente alimentado ao seio são desconhecidos, mas talvez sejam preocupantes". Por essa razão, recomenda-se o tratamento da mãe nutriz com outros ISRS após o parto, se um ISRS for necessário. A FDA classifica seu risco para a lactação como Nível III. (Veja nos Apêndices B e C informações sobre todas essas drogas.)

VI. DESTINAÇÃO. Os maiores problemas com recém-nascidos de mães dependentes de drogas são a destinação e o acompanhamento apropriados. Estudos mostraram alta incidência de maus-tratos e violência na infância e nas vidas de mulheres adictas em drogas. Isso, combinado com o uso de drogas e estilos de vida caóticos, as deixa sob risco de criar inadequadamente seus filhos. Tais fatores podem ser mais importantes para o prognóstico da criança do que o abuso de drogas. A saúde da mãe, especialmente se ela tiver AIDS, é um fator significativo para o bem-estar do neonato.

- **A.** Tais neonatos são difíceis de cuidar, porque muitos deles têm irritabilidade e padrões de sono alterados e desafiam a paciência de qualquer cuidador. Eles estão sob risco mais alto de maus-tratos infantis. Os recém-nascidos de mães HIV-positivas devem ser assistidos estreitamente devido ao seu risco aumentado de AIDS (veja o Cap. 23A).
- **B.** A coordenação da assistência com serviços de assistência social, centros de tratamento de dependência química e, quando necessário, tribunais é essencial para o acompanhamento e a destinação adequados.
- **C.** Muitos estados exigem que os recém-nascidos que apresentam sinais de abstinência sejam notificados como crianças maltratadas.

Leituras Sugeridas

American Academy of Pediatrics. Neonatal drugwithdrawal. *Pediatrics* 1998; 101(6):1079–1088.

Covington CY, et al. Birth to age 7 growth of children prenatally exposed to drugs: A prospective cohort study. *J Neurotoxicol Teratol* 2002; 24(4):489–496.

CoyleMara, et al. Diluted Tincture of Opium (DTO) and phenobarbital versus DTO alone for neonatal opiate withdrawal in term infants. *J Pediatr* 2002; 140(5):561–564.

Frank DA, et al. Growth, development and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure: A systematic review. *JAMA* 2001; 285(12):1613–1625.

Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 2005; 28(2):137–152.

Hale T, McAfee Ghia. *Medications for the breastfeeding mother*, 12th ed. Amarillo: Pharmasoft Publishing LP, 2005:378–1317.

McCarthy JJ, et al.High-dose methadone maintenance in pregnancy: Maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3):606–610.

Mian Ayesha. Depression in pregnancy and the postpartum period: Balancing adverse effects of untreated illness with treatment risks. *J Psychiatr Pract* 2005; 11(6):389–396.

Osborn DA, Jeffery HE, Cole M. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3:CDOO2059.

Philipp BL, et al. Methadone and breast feeding: New horizons. *Pediatrics* 2003; 111:1429–1430.
Rosen TS, Bateman DA. Infants of addicted mothers. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal-perinatal medicine*, 7th ed. St. Louis: WB Saunders, 2002; 56:661–673.
Website for evidence-based information about the safety or risks of drugs, chemicals and disease during pregnancy and lactation from Hospital for Sick Children in Toronto, Ontario. http://www.motherisk.org. Accessed 2006.

TOCOTRAUMATISMO 20

Elisa Abdulhayoglu

I. INTRODUÇÃO. O tocotraumatismo é definido pelo *National Vital Statistics Report* como "uma deficiência da função ou estrutura corporal do recém-nascido devida a influências adversas que ocorreram ao nascimento". O traumatismo pode ocorrer antes do nascimento, intraparto ou durante o ressuscitamento, e pode ser evitável ou inevitável.

A. Incidência. A taxa de morbidade devida aos tocotraumatismos é de 2,8 por 1.000 nascidos vivos, e varia com o tipo de lesão. Como a codificação da *causa mortis* mudou, é difícil comparar as taxas de mortalidade entre os anos de 2001 e 2004. Em 2005, a taxa de mortalidade dos tocotraumatismos nos Estados Unidos foi de 0,6 por 100.000 nascidos vivos.

B. Fatores de risco. Quando o tamanho fetal, a imaturidade ou a mal-apresentação complica o parto, as compressões, contorções e forças normais intraparto podem lesionar o recém-nascido, incluindo hemorragia e fratura. A instrumentação obstétrica aumenta as forças mecânicas, amplificando ou induzindo um tocotraumatismo. A apresentação pélvica encerra o risco mais alto de tocotraumatismo. Contudo, um parto cesáreo sem trabalho de parto não previne todos os tocotraumatismos. Os seguintes fatores contribuem para elevar o risco de tocotraumatismos:

1. Primiparidade.
2. Estatura materna pequena.
3. Anomalias pélvicas maternas.
4. Trabalho de parto prolongado ou excessivamente rápido.
5. Oligoidrâmnio.
6. Mal-apresentação do feto.
7. Uso de fórceps médio ou extração a vácuo.
8. Versões e extração.
9. Peso ao nascer muito baixo ou prematuridade extrema.
10. Macrossomia ou macrocefalia fetal.
11. Anomalias fetais.

C. Avaliação. O recém-nascido sob risco de tocotraumatismo deve ser submetido a exame físico minucioso, incluindo um exame neurológico detalhado. Os neonatos que necessitam de ressuscitamento após o nascimento devem ser avaliados, pois pode haver lesões ocultas. Deve-se dar atenção especial à simetria da estrutura e função, aos nervos cranianos, à amplitude de movimentos das articulações e à integridade do couro cabeludo e da pele.

II. TIPOS DE TOCOTRAUMATISMO

A. Traumatismos de cabeça e pescoço

1. Lesões associadas a monitoração fetal intraparto. A instalação de um eletrodo no couro cabeludo ou parte de apresentação fetal para monitoração cardíaca fetal às vezes produz abrasões ou lacerações superficiais. Tais lesões requerem tratamento local mínimo. Um traumatismo facial ou ocular pode advir de eletrodo mal posicionado. Raramente, abscessos formam-se no local do eletrodo. Hemorragia é uma complicação rara da coleta de amostra de sangue fetal.

2. Hemorragia extracraniana

a. Bossa

i. ***Bossa*** é uma coleção líquida extraperiosteal e subcutânea de ocorrência comum que às vezes é hemorrágica. Exibe margens indefinidas e pode estender-se além da linha média e sobre linhas de sutura. Localiza-se tipicamente sobre a parte de apresentação do couro cabeludo e geralmente está associada a suturas cavalgadas.

ii. A lesão em geral resolve-se espontaneamente sem seqüelas durante os primeiros dias após o nascimento. Raramente, causa perda sanguínea significativa ou icterícia. Existem relatos raros de necrose do couro cabeludo com formação de cicatriz.

iii. **Bossa por vácuo** é uma **bossa** com margens bem delimitadas pelo copo do extrator a vácuo.

b. Cefalo-hematoma

i. **Cefalo-hematoma** é uma coleção de sangue subperiosteal resultante da ruptura de veias superficiais entre o crânio e o periósteo. A lesão sempre é confinada pelas linhas de sutura. Ocorre em até 2,5% dos nascidos vivos.

ii. Um cefalo-hematoma extenso pode acarretar hiperbilirrubinemia significativa. A hemorragia raramente é séria o suficiente para exigir transfusão sanguínea. Infecção também é uma complicação rara e geralmente ocorre em associação a septicemia e meningite. Fraturas de crânio estão associadas a 5 a 20% dos cefalo-hematomas. Deve-se obter uma tomografia computadorizada (TC) de crânio se houver sintomas neurológicos. A maioria dos cefalo-hematomas resolve-se dentro de 8 semanas. Em alguns casos, uma calcificação persiste por vários meses ou anos.

iii. O tratamento limita-se a observação na maioria dos casos. Incisão e aspiração de um cefalo-hematoma podem introduzir infecção e estão contra-indicadas. A anemia ou hiperbilirrubinemia deve ser tratada quando necessário.

c. Hematoma subgaleal

i. Hematoma subgaleal é uma hemorragia sob a aponeurose do couro cabeludo. É encontrado com maior freqüência após partos assistidos a vácuo ou fórceps.

ii. Como o espaço subgaleal ou subaponeurótico estende-se das cristas orbitais à nuca e lateralmente às orelhas, a hemorragia pode expandir-se por toda a calvária.

iii. A apresentação inicial inclui palidez, hipotonia e tumefação flutuante no couro cabeludo. O hematoma pode crescer lentamente ou aumentar rapidamente e levar ao choque. Com expansão progressiva, as orelhas podem ser deslocadas anteriormente e ocorrer tumefação periorbital. Podem-se observar equimoses no couro cabeludo. O sangue é reabsorvido lentamente e a tumefação resolve-se de maneira gradual. A morbidade pode ser significativa nos neonatos com hemorragia grave que necessitam de terapia intensiva dessa lesão.

iv. Não há tratamento específico. O recém-nascido deve ser observado atentamente para sinais de hipovolemia, e o volume sanguíneo deve ser mantido com transfusões, quando necessário. Deve-se instituir fototerapia para hiperbilirrubinemia. Deve-se considerar a investigação de um distúrbio hemorrágico. A drenagem cirúrgica é considerada apenas nos casos de deterioração clínica inexorável. Um hematoma subgaleal associado a abrasões cutâneas pode infectar-se; deve ser tratado com antibióticos e pode exigir drenagem.

3. Hemorragia intracraniana (veja o Cap. 27B)

4. Fratura de crânio

a. As fraturas de crânio podem ser lineares, as quais geralmente envolvem os ossos parietais, ou deprimidas, envolvendo os ossos parietais ou frontais. As últimas estão freqüentemente associadas ao uso de fórceps. As fraturas do osso occipital estão associadas com maior freqüência à apresentação pélvica.

b. A maioria dos neonatos com fraturas cranianas lineares ou deprimidas é assintomática, a menos que haja hemorragia intracraniana associada (p. ex., hemorragia subdural ou subaracnóidea). Osteodiástase occipital é uma separação das partes basal e escamosa do osso occipital que muitas vezes resulta em contusão cerebelar e hemorragia significativa. Pode ser uma complicação letal nos partos em apresentação pélvica. Uma fratura linear que seja acompanhada de laceração da dura-máter pode acarretar herniação das meninges e do cérebro, com desenvolvimento de um cisto leptomeníngeo.

c. As fraturas lineares não-complicadas não precisam de tratamento. Define-se o diagnóstico por radiografia de crânio. Deve-se obter uma TC de crânio se houver suspeita de lesão intracraniana. As fraturas de crânio deprimidas precisam de avaliação neurocirúrgica. Algumas fraturas podem ser elevadas por meio de técnicas fechadas. As fraturas cranianas grandes ou cominutivas associadas a achados neurológicos exigem avaliação neurocirúrgica imediata. Caso se observe extravasamento de líquido cefalorraquidiano pelas narinas ou orelhas, deve-se instituir antibioticoterapia e obter parecer da neurocirurgia. Exames de imagem subseqüentes são solicitados após 8 a 12 semanas para avaliar a possível formação de um cisto leptomeníngeo.

5. Fraturas faciais ou mandibulares

a. As fraturas faciais podem ser causadas por numerosas forças, incluindo a passagem natural através do canal de parto, uso de fórceps ou liberação da cabeça em apresentação pélvica.

b. As fraturas da mandíbula, da maxila e de ossos lacrimais justificam atenção imediata. Podem apresentar-se como assimetria facial com equimoses, edema e crepitação ou dificuldade respiratória com recusa alimentar. As fraturas não tratadas podem produzir deformidades faciais com subseqüente maloclusão e dificuldades na mastigação. O tratamento deve começar prontamente porque as fraturas maxilares e lacrimais começam a consolidar-se dentro de 7 a 10 dias, e o reparo das fraturas mandibulares inicia-se após 10 a 14 dias. As fraturas tratadas em geral consolidam-se sem complicação.

c. Deve-se monitorar estreitamente a perviedade das vias respiratórias. Um cirurgião plástico ou otorrinolaringologista deve ser consultado imediatamente, e exames radiográficos apropriados, obtidos. Uma TC ou ressonância magnética (RM) de crânio pode ser necessária para avaliar se há lesão retroorbital ou da lâmina cribriforme. Administram-se antibióticos quando as fraturas envolvem os seios paranasais ou a orelha média.

6. Traumatismos nasais

a. Fratura e luxação do nariz podem ocorrer durante o processo do nascimento. A lesão nasal mais freqüente é a luxação da cartilagem nasal, a qual pode advir de pressão aplicada pela sínfise púbica ou pelo promontório sacral materno. A incidência de luxação é $< 1\%$.

b. Os recém-nascidos com traumatismo nasal significativo manifestam dificuldade respiratória. À semelhança das fraturas faciais, as fraturas nasais começam a consolidar-se em 7 a 10 dias e devem ser tratadas prontamente. Consolidação rápida é habitual após o início do tratamento. Se o tratamento for adiado, deformidades são comuns.

c. Um nariz deformado pode parecer luxado. Para diferenciar entre luxação e deformação temporária, comprima a ponta do nariz. Se houver luxação septal, as narinas sofrem colapso e o septo desviado é mais evidente. Se houver apenas deformação, não ocorre desvio nasal. Edema nasal por aspiração repetida pode simular obstrução parcial. Avalia-se a perviedade com um filete de algodão através das narinas. O tratamento inclui proteção das vias respiratórias e parecer da otorrinolaringologia.

d. Se a luxação nasal não for tratada, há aumento do risco de deformidade septal a longo prazo.

7. **Traumatismos oculares**

a. Hemorragias retinianas e subconjuntivais são comuns após um parto vaginal. Resultam de aumento da congestão e pressão venosas durante o parto. Um fórceps mal-aplicado pode resultar em lesão ocular e periorbital, incluindo hifema, hemorragia vítrea, lacerações, fratura orbital, lesão do ducto ou glândula lacrimal e ruptura da membrana de Descemet da córnea (que pode causar astigmatismo e ambliopia).

b. As hemorragias retinianas geralmente resolvem-se dentro de 1 a 5 dias. As hemorragias subconjuntivais são reabsorvidas dentro de 1 a 2 semanas. Em geral, não há complicações a longo prazo. No caso de outras lesões oculares, o diagnóstico e tratamento imediatos são essenciais para garantir um bom prognóstico a longo prazo.

c. Manejo. Deve-se obter um parecer oftalmológico imediato.

8. **Traumatismos auriculares**

a. As orelhas são suscetíveis a traumatismo, particularmente com a aplicação de fórceps. Lesões mais significativas ocorrem com malposição fetal. Podem sobrevir abrasões, hematomas e lacerações.

b. As abrasões geralmente cicatrizam bem com cuidados locais. Os hematomas do pavilhão auricular podem levar ao desenvolvimento de uma orelha "em couve-flor"; as lacerações podem resultar em pericondrite. O traumatismo do osso temporal pode gerar complicações nas orelhas média e interna, como hemotímpano e desarticulação dos ossículos.

c. Os hematomas do pavilhão auricular devem ser drenados para prevenir organização do coágulo e deformação da orelha "em couve-flor". Se a cartilagem e o osso temporal forem envolvidos, deve-se consultar um otorrinolaringologista. Antibioticoterapia pode ser necessária.

9. **Esternocleidomastóideo**

a. O traumatismo do músculo esternocleidomastóideo (ECM) também é chamado de torcicolo muscular ou congênito. A etiologia é incerta. A causa mais provável é uma síndrome de compartimento muscular secundário à posição intra-uterina. O torcicolo também pode surgir durante o parto, quando o músculo é hiperestendido e se rompe, com a formação de hematoma e subseqüente fibrose e encurtamento.

b. O torcicolo pode apresentar-se ao nascimento com uma massa palpável de 1 a 2 cm na região do ECM e inclinação da cabeça para o lado da lesão. É detectado mais freqüentemente entre 1 e 4 semanas de idade. Pode haver assimetria facial com hemi-hipoplasia no lado da lesão. O tratamento imediato pode minorar ou corrigir o torcicolo.

c. Outros distúrbios podem simular o torcicolo congênito e devem ser excluídos. Incluem anomalias vertebrais cervicais, hemangioma, linfangioma e teratoma.

d. O tratamento é inicialmente conservador. O alongamento do músculo afetado deve começar imediatamente e ser realizado várias vezes ao dia. Em cerca de 80% dos casos, a recuperação ocorre dentro de 3 a 4 meses. Uma cirurgia é necessária se o torcicolo persistir após 6 meses de fisioterapia.

e. Até 10% dos pacientes com torcicolo congênito apresentam displasia congênita do quadril. Um exame cuidadoso dos quadris é oportuno, com investigação adicional se estiver indicada.

10. **Traumatismos faríngeos**

a. Lesões faríngeas submucosas leves podem advir de aspiração com seringa-bulbo após o parto. Uma lesão mais séria, como perfuração para a cavidade mediastinal ou pleural, pode resultar da introdução de uma sonda nasogástrica ou tubo endotraqueal. Os neonatos afetados podem ter secreções copiosas e dificuldade na deglutição, e pode ser difícil passar uma sonda nasogástrica.

b. Lesões submucosas leves costumam resolver-se sem complicação. Um traumatismo mais extenso requer diagnóstico e tratamento imediatos para obter resolução completa.

c. O diagnóstico de laceração retrofaríngea é definido ao exame radiográfico com material de contraste hidrossolúvel. Os neonatos são tratados com antibióticos de amplo espectro e suspensão da alimentação oral por 2 semanas. Repete-se o exame contrastado para confirmar resolução antes de reiniciar a alimentação. Os neonatos com derrame pleural podem precisar da colocação de dreno torácico. Obtém-se parecer da cirurgia se o extravasamento persistir ou se a perfuração for grande.

B. Traumatismos dos nervos cranianos, medula espinhal e nervos periféricos

1. Lesões dos nervos cranianos

a. Lesão do nervo facial (VII nervo craniano)

i. O traumatismo do nervo facial é a lesão de nervo periférico mais comum em neonatos, ocorrendo em até 1% dos nascidos vivos. A incidência exata é desconhecida, pois muitos casos são

sutis e resolvem-se prontamente. A etiologia inclui compressão do nervo facial por fórceps (particularmente o fórceps médio), pressão sobre o nervo secundária à posição da face fetal contra o promontório sacral materno, ou, raramente, pressão de uma massa uterina (p. ex., tumor fibróide).

ii. A lesão do nervo facial produz uma fácies assimétrica durante o choro.

a) A **lesão central do nervo facial** é menos freqüente do que a lesão periférica. A paralisia limita-se ao 1/2 a 2/3 inferiores do lado contralateral, que se apresenta liso e sem prega nasolabial. O ângulo da boca descai. Os movimentos da fronte e das pálpebras não são afetados.

b) A **lesão periférica** envolve todo o lado da face e é compatível com lesão do neurônio motor inferior. A prega nasolabial está apagada e a boca descai no lado afetado. O neonato é incapaz de franzir a fronte e fechar o olho completamente. A língua não é afetada.

c) A **lesão de um ramo nervoso periférico** resulta em paralisia limitada a um grupo de músculos faciais: fronte, pálpebras ou boca.

iii. O diagnóstico diferencial inclui a síndrome de Möbius (agenesia nuclear), hemorragia intracraniana, hipoplasia congênita do músculo depressor do ângulo da boca, ausência congênita de músculos faciais ou de ramos nervosos.

iv. O prognóstico da lesão adquirida do nervo facial é excelente, com recuperação geralmente completa dentro de 3 semanas. O tratamento inicial visa à prevenção de lesões da córnea através do uso de lágrimas artificiais e proteção do olho aberto por tampão. A eletromiografia ajuda a predizer a recuperação ou os efeitos residuais em potencial. Como a recuperação completa é provável, uma intervenção cirúrgica não é considerada no primeiro ano.

b. Lesão do nervo laríngeo recorrente

i. A paralisia unilateral dos abdutores pode ser causada por lesão do nervo laríngeo recorrente secundária a tração excessiva da cabeça durante um parto pélvico ou tração lateral da cabeça com fórceps. O nervo laríngeo recorrente esquerdo é envolvido com maior freqüência devido ao seu trajeto mais longo. A lesão bilateral do nervo laríngeo recorrente pode ser causada por traumatismo, mas em geral decorre de hipoxia ou hemorragia no tronco encefálico.

ii. O recém-nascido com paralisia unilateral dos abdutores muitas vezes é assintomático em repouso, mas tem rouquidão e estridor inspiratório durante o choro. A lesão unilateral às vezes está associada a lesão do nervo hipoglosso, e apresenta-se com dificuldade nas refeições e no manejo das secreções. A paralisia bilateral geralmente resulta em estridor, desconforto respiratório grave e cianose.

iii. O diagnóstico diferencial dos sintomas semelhantes à lesão unilateral inclui malformações laríngeas congênitas. Particularmente na paralisia bilateral, devem-se excluir as malformações intrínsecas do sistema nervoso central (SNC), como a malformação de Chiari, e hidrocefalia. Se não houver história de tocotraumatismo, devem-se cogitar as anomalias cardiovasculares e massas mediastinais.

iv. O diagnóstico é definido à laringoscopia direta ou de fibra óptica flexível. Um esofagograma baritado modificado ou parecer da fonoaudiologia podem ser úteis para otimizar a alimentação. A lesão unilateral em geral resolve-se dentro de 6 semanas de idade sem intervenção ou tratamento. A paralisia bilateral tem prognóstico variável; traqueostomia pode ser necessária.

2. Lesões da medula espinhal

a. O parto vaginal de um neonato com cabeça ou pescoço hiperestendido, apresentação pélvica e distocia de ombro grave são fatores de risco para traumatismo da medula espinhal. Contudo, as lesões significativas da medula espinhal são raras. Incluem hematomas extradurais espinhais, lesões das artérias vertebrais, hematomielia cervical traumática, oclusão da artéria espinhal e transecção medular.

b. Um traumatismo raquimedular apresenta-se de quatro maneiras:

i. Alguns recém-nascidos com lesão grave da medula cervical superior ou do tronco encefálico apresentam-se mortos ou em mau estado ao nascimento, com depressão respiratória, choque e hipotermia. A morte geralmente ocorre dentro de horas após o nascimento.

ii. Os neonatos com lesão da medula cervical superior ou intermédia apresentam-se com depressão respiratória central. Eles demonstram paralisia dos membros inferiores, ausência de reflexos tendíneos profundos e ausência da sensibilidade na metade inferior do corpo, retenção urinária e constipação. Pode haver lesão do plexo braquial.

iii. Uma lesão ao nível da sétima vértebra cervical ou inferior pode ser reversível. Contudo, podem sobrevir complicações neurológicas permanentes, incluindo atrofia muscular, contraturas, deformidades ósseas e incontinência urinária.

iv. Uma lesão espinhal parcial ou oclusões da artéria espinhal podem resultar em sinais neurológicos sutis e espasticidade.

c. O **diagnóstico diferencial** inclui amiotonia congênita, mielodisplasia associada a espinha bífida oculta, tumores da medula espinhal e hipotonia cerebral.

d. O prognóstico depende da intensidade e da localização da lesão. Se houver suspeita de traumatismo raquimedular ao nascimento, os esforços devem concentrar-se no ressuscitamento e na prevenção de dano adicional. A cabeça, o pescoço e a coluna vertebral devem ser imobilizados. Obtêm-se pareceres da neurologia e neurocirurgia. Exames físicos cuidadosos e repetidos são necessários para ajudar a predizer o prognóstico a longo prazo. Radiografias, TC e RM da coluna cervical, podem ser úteis.

3. **Lesões das raízes dos nervos cervicais**

a. **Lesão do nervo frênico (C3, 4 ou 5)**

i. Uma lesão do nervo frênico levando a paralisia do diafragma ipsilateral pode resultar de traumatismo por estiramento devido a hiperextensão lateral do pescoço ao nascimento. Os fatores de risco incluem parto pélvico e parto difícil a fórceps. Acredita-se que a lesão do nervo ocorra onde ele cruza o plexo braquial. Portanto, cerca de 75% dos pacientes também têm lesão do plexo braquial. Às vezes, a colocação de um dreno torácico ou cirurgia lesiona esse nervo.

ii. Dificuldade respiratória e cianose são freqüentes. Alguns neonatos apresentam-se com taquipnéia persistente e redução do murmúrio respiratório na base pulmonar. Pode haver redução dos movimentos do hemitórax afetado. As radiografias de tórax podem mostrar elevação do diafragma afetado, porém esse achado pode estar ausente no recém-nascido sob pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) ou ventilação mecânica. Se o neonato estiver respirando espontaneamente e não sob CPAP, pode ocorrer atelectasia crescente. O diagnóstico é confirmado por ultra-sonografia ou fluoroscopia, que mostra movimentos paradoxais (para cima) do diafragma à inspiração.

iii. O diagnóstico diferencial inclui causas cardíacas, pulmonares e outras neurológicas de dificuldade respiratória. Tais possibilidades geralmente são avaliadas por exame físico minucioso e exames de imagem apropriados. A ausência congênita do nervo é rara.

iv. O tratamento inicial é de apoio. A CPAP ou a ventilação mecânica pode ser necessária, com cuidados especiais às vias respiratórias para evitar atelectasia e pneumonia. A maioria dos neonatos recupera-se dentro de 1 a 3 meses sem seqüelas permanentes. A plicatura diafragmática é considerada nos casos refratários. Quando a paralisia é bilateral, é possível implantar um marca-passo do nervo frênico.

b. **Lesão do plexo braquial**

i. A incidência de lesão do plexo braquial varia de 0,1 a 0,2% de todos os nascimentos. A causa é tração excessiva da cabeça, do pescoço e do braço durante o parto. Os fatores de risco abrangem macrossomia, distocia de ombro, mal-apresentação e partos instrumentados. A lesão geralmente envolve as raízes nervosas, especialmente onde as raízes se unem formando os troncos nervosos do plexo.

ii. A paralisia de Duchenne-Erb envolve as raízes superiores (C5, C6 e às vezes C7) e é o tipo mais comum de traumatismo do plexo braquial, respondendo por cerca de 90% dos casos. A paralisia total do plexo braquial ocorre em alguns casos e envolve todas as raízes, de C5 a T1. A paralisia de Klumpke envolve C7/C8 a T1 e é a menos comum.

a) **Paralisia de Duchenne-Erb.** O braço está tipicamente em adução e rotação medial no ombro. Há extensão e pronação no cotovelo e flexão do pulso e dedos, na típica postura de "gorjeta do garçom". Os músculos deltóide, infra-espinhal, bíceps, supinador e braquiorradial e os extensores do pulso e dos dedos podem estar fracos ou paralisados. Os reflexos de Moro, bicipital e radial estão ausentes no lado acometido. O reflexo de preensão está intacto. A sensibilidade apresenta déficit variável. Paralisia do diafragma ocorre em 5% dos casos.

b) **Lesão total do plexo braquial.** Compreende aproximadamente 10% de todos os casos. Todo o braço está flácido. Todos os reflexos, incluindo a preensão, e a sensibilidade estão ausentes. Se as fibras simpáticas forem acometidas em T1, pode-se observar a síndrome de Horner.

c) **Paralisia de Klumpke.** É a mais rara das paralisias, respondendo por $< 1\%$ das lesões do plexo braquial. A paralisia dos músculos distais do braço afeta os músculos intrínsecos da mão e os flexores longos do pulso e dedos. O reflexo de preensão está ausente. Contudo, os reflexos bicipital e radial estão presentes. Há déficit da sensibilidade no lado ulnar do antebraço e mão. Como a primeira raiz torácica costuma ser afetada, suas fibras simpáticas são lesionadas, levando a uma síndrome de Horner ipsilateral.

iii. O **diagnóstico diferencial** inclui uma lesão cerebral, que geralmente acarreta outros sintomas do SNC associados. Traumatismo da clavícula, úmero proximal e medula cervical inferior podem simular a lesão do plexo braquial.

iv. Devem-se obter radiografias do ombro e parte superior do braço para excluir traumatismo ósseo. Deve-se examinar o tórax cuidadosamente para detectar paralisia do diafragma. O tratamento inicial é conservador. A fisioterapia e os exercícios passivos de amplitude dos movimentos previnem contraturas. Essas intervenções devem começar com 7 a 10 dias de vida, quando a neu-

rite pós-traumática terá se resolvido. A imobilização na posição de "Estátua da Liberdade" deve ser evitada porque pode gerar contraturas na cintura escapular. Talas no pulso e nos dedos podem ser úteis.

v. O prognóstico de recuperação completa varia com o grau da lesão. Se as raízes nervosas estiverem intactas e não tiverem sofrido avulsão, o prognóstico de recuperação completa é excelente (> 90%). Melhora clínica perceptível nas primeiras 2 semanas após o nascimento indica que uma função normal ou quase normal retornará. A maioria dos lactentes recupera-se totalmente até 3 meses de idade. Naqueles com recuperação lenta, a eletromiografia e estudos da condução nervosa podem distinguir entre avulsão e lesão por estiramento.

C. Traumatismos ósseos

1. A **fratura clavicular** é o traumatismo ósseo mais comum durante o parto, ocorrendo em até 3% dos neonatos. Até 40% das fraturas claviculares são identificadas somente após a alta hospitalar.

a. Tais fraturas ocorrem nas apresentações em vértice com distocia de ombro ou nos partos pélvicos quando os braços estão estendidos. Macrossomia é um fator de risco.

b. Uma fratura incompleta ou "em galho verde" pode ser assintomática ao nascimento. O primeiro sinal clínico pode ser um calo palpável com 7 a 10 dias de vida. Os sinais de fratura completa compreendem crepitação, irregularidade óssea palpável e espasmo do ECM. O braço acometido pode ter pseudoparalisia porque o movimento suscita dor.

c. O diagnóstico diferencial inclui fratura do úmero e paralisia do plexo braquial.

d. A **fratura clavicular** é confirmada por radiografia de tórax. Se os movimentos do braço estiverem diminuídos, devem-se avaliar a coluna cervical, o plexo braquial e o úmero. O tratamento deve procurar reduzir a dor com analgésicos. A manga do recém-nascido deve ser presa à camisa para limitar os movimentos até que o calo comece a se formar. Espera-se consolidação plena.

2. Lesões dos ossos longos

a. Fraturas umerais

i. As fraturas de úmero ocorrem tipicamente durante um parto difícil dos braços na apresentação pélvica e/ou dos ombros em vértice. Compressão direta do úmero também pode resultar em fratura.

ii. Uma fratura "em galho verde" pode ser percebida somente quando o calo se forma. O primeiro sinal é tipicamente perda dos movimentos espontâneos do braço, seguido por tumefação e dor aos movimentos passivos. Uma fratura completa com fragmentos deslocados apresenta-se com deformidade óbvia. A radiografia confirma o diagnóstico.

iii. O diagnóstico diferencial abrange fratura clavicular e lesão do plexo braquial.

iv. O prognóstico é excelente e espera-se consolidação plena. A dor é tratada com analgésicos.

a) A fratura de úmero geralmente requer imobilização com tala por 2 semanas. As fraturas deslocadas exigem redução fechada e aparelho gessado. Pode haver lesão do nervo radial.

b) Deslocamento epifisário ocorre quando a epífise umeral separa-se da camada cartilaginosa hipertrófica da placa de crescimento. Um deslocamento intenso pode acarretar comprometimento significativo do crescimento. Confirma-se o diagnóstico por ultra-sonografia porque a epífise não está ossificada ao nascimento. O tratamento inclui imobilização do membro por 10 a 14 dias.

b. Fraturas femorais

i. As fraturas femorais geralmente sucedem um parto pélvico. Os neonatos com hipotonia congênita correm risco mais alto.

ii. O exame físico em geral revela deformidade óbvia da coxa. Em alguns casos, a lesão não é observada por alguns dias, até que surge tumefação, redução dos movimentos ou dor à palpação. O diagnóstico é confirmado por radiografia.

iii. Espera-se consolidação completa sem encurtamento do membro.

a) As fraturas, mesmo se unilaterais, devem ser tratadas com tração e suspensão das duas pernas com aparelho gessado pelvipodálico. O gesso é mantido por cerca de 4 semanas.

b) A separação da epífise femoral pode ser erroneamente interpretada como displasia do quadril relacionada com o desenvolvimento, porque a epífise não está ossificada ao nascimento. Dor e hipersensibilidade à palpação são mais prováveis com a separação epifisária do que na luxação. Confirma-se o diagnóstico por ultra-sonografia. O tratamento inclui imobilização do membro por 10 a 14 dias e analgésicos para dor.

D. Traumatismos intra-abdominais.

Um tocotraumatismo intra-abdominal é incomum.

1. Lesão hepática

a. O fígado é o órgão sólido mais comumente lesionado durante o nascimento. Macrossomia, hepatomegalia e apresentação pélvica são fatores de risco para hematoma e/ou ruptura hepáticas. Acredita-se que a etiologia seja compressão direta do fígado.

b. Os hematomas subcapsulares em geral são assintomáticos ao nascimento. Sinais inespecíficos de perda sanguínea como recusa alimentar, palidez, taquipnéia, taquicardia e início de icterícia surgem 1 a 3 dias após o nascimento. Hematócritos seriados podem detectar a perda sanguínea. A ruptura

do hematoma através da cápsula resulta em alteração da cor da parede abdominal e colapso circulatório com choque.

c. O diagnóstico diferencial inclui traumatismo de outros órgãos intra-abdominais.

d. O tratamento consiste em restauração da volemia, correção das anormalidades da coagulação e parecer cirúrgico para uma provável laparotomia. O diagnóstico precoce e a correção da hipovolemia aumentam a sobrevida.

2. **Lesão esplênica**

a. Os fatores de risco da lesão esplênica incluem macrossomia, parto pélvico e esplenomegalia (p. ex., sífilis congênita, eritroblastose fetal).

b. Os sinais são semelhantes à ruptura hepática. Às vezes, uma massa é palpável no quadrante superior esquerdo, e a bolha gástrica pode estar deslocada medialmente na radiografia de abdome.

c. O diagnóstico diferencial inclui traumatismo de outros órgãos abdominais.

d. O tratamento baseia-se na reposição de volume e na correção das anormalidades da coagulação. Deve-se obter parecer cirúrgico. Uma conduta expectante com observação estreita é apropriada se o sangramento tiver parado e o paciente estiver estável. Se a laparotomia for necessária, tenta-se preservar o baço a fim de minorar o risco de sepse.

3. **Hemorragia supra-renal**

a. O tamanho relativamente grande da glândula supra-renal ao nascimento pode contribuir para traumatismos. Os fatores de risco são apresentação pélvica e macrossomia. Noventa por cento das hemorragias supra-renais são unilaterais; 75% ocorrem à direita.

b. Os achados ao exame físico dependem do grau de hemorragia. Os sinais clássicos compreendem febre, massa no flanco, púrpura e palidez. A insuficiência supra-renal pode apresentar-se com recusa alimentar, vômitos, irritabilidade, apatia e choque. Faz-se o diagnóstico na ultra-sonografia abdominal.

c. O diagnóstico diferencial inclui outros traumatismos abdominais. Se uma massa for palpável no flanco, devem-se considerar o neuroblastoma e tumor de Wilms.

d. O tratamento consiste em reposição da volemia. A insuficiência supra-renal pode exigir terapia com esteróides. Sangramento extenso exigindo intervenção cirúrgica é raro.

E. **Lesões de partes moles**

1. **Petéquias e equimoses** são vistas comumente em recém-nascidos. A história do nascimento, a localização das lesões, seu aparecimento precoce sem o desenvolvimento de novas lesões e a ausência de sangramento por outros locais ajudam a diferenciar as petéquias e equimoses secundárias a tocotraumatismo daquelas causadas por vasculite ou distúrbio da coagulação. Se a etiologia for incerta, devem-se realizar exames para excluir coagulopatias e infecção. A maioria das petéquias e equimoses resolve-se dentro de 1 semana. Se as equimoses forem excessivas, podem sobrevir icterícia e anemia. O tratamento consiste em medidas de apoio.

2. As **lacerações e abrasões** podem ser secundárias a eletrodos no couro cabeludo e coleta de amostra de sangue no couro cabeludo ou traumatismo durante o nascimento. Feridas profundas (p. ex., lesões por bisturi durante parto cesáreo) podem exigir suturas. Infecção é um risco, sobretudo nas lesões do couro cabeludo com **bossa** ou hematoma subjacente. O tratamento inclui limpeza da ferida e observação estreita.

3. A **adiponecrose subcutânea** geralmente não é reconhecida ao nascimento. Costuma apresentar-se durante as primeiras 2 semanas de vida como placas ou nódulos subcutâneos, firmes, bem demarcados, de formato irregular e não depressíveis nos membros, face, tronco ou nádegas. A lesão pode ser incolor ou exibir tonalidade vermelho-escura ou roxa. Pode haver calcificações. Não há necessidade de tratamento. As lesões típicas resolvem-se totalmente ao longo de várias semanas a meses.

Leituras Sugeridas

Uhing MR. Management of birth injuries. *Clin Perinatol* 2005; 32:19–38.
Rosenberg AA. Traumatic birth injury. *NeoReviews* 2003; 4(10):e270–e276.

21 TOMADA DE DECISÕES E DILEMAS ÉTICOS

Joseph A. Garcia-Prats

I. HISTÓRICO. A prática de neonatologia requer a tomada de decisões em todos os aspectos da assistência. A maioria dos neonatologistas se sente confortável ao tomar decisões clínicas rotineiras acerca do manejo da função pulmonar ou cardíaca, infecção, nutrição e assistência do neurodesenvolvimento. Por outro lado, as situações clínicas com implicações éticas são menos comuns e mais difíceis para os profissionais e as famílias. Elas incluem as decisões sobre a instituição, omissão ou suspensão de medidas terapêuticas de suporte à vida em pacientes com distúrbios irreversíveis ou terminais, incluindo imaturidade extrema, encefalopatia hipóxico-isquêmica grave, certas anomalias congênitas ou outros distúrbios que sejam refratários aos melhores tratamentos disponíveis.

A. Os **princípios éticos** que devem ser considerados no processo de tomada de decisão na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) incluem a beneficência, a não-maleficência, o respeito pela autonomia e a justiça. Os profissionais e os pais devem ponderar as opções que atendam ao melhor interesse do recém-nascido (beneficência) contra as opções que minimizam o dano ao neonato (não-maleficência).

1. As decisões sobre o tratamento devem basear-se nos melhores interesses do neonato, livre das considerações de raça, etnia, capacidade de pagar ou outras influências (justiça).
2. Os pais servem como representantes legais e morais de seu filho. A relação dos pais com os filhos é de responsabilidade, não de direitos. Como os recém-nascidos são incapazes de tomar decisões por eles mesmos, os pais se tornam seus substitutos para a tomada de decisões. Portanto, deve-se respeitar a autonomia dos pais ao tomarem decisões por seus filhos.
3. O médico serve como representante que atua segundo o melhor interesse do paciente, com base nas informações médicas baseadas em evidências mais atuais. Nesse papel como defensor do paciente, o médico supervisiona as respostas (decisões) dos pais de seu paciente.

B. O debate entre qualidade e inviolabilidade da vida influencia decisões difíceis com maior freqüência à medida que se torna tecnicamente possível manter neonatos menores e mais enfermos. A equipe médica e os pais esforçam-se para identificar as opções médicas e morais e tomar decisões baseadas nessas opções. Tais escolhas, incluindo a compreensão do que define qualidade de vida satisfatória ou adequada, variam sobremodo entre as famílias e os profissionais.

II. DESENVOLVIMENTO DO PROCESSO DE TOMADA DE DECISÕES ÉTICAS. É importante que a UTIN defina o processo de tomada de decisões e identifique quais indivíduos (equipe de enfermagem, equipe médica, assistentes sociais, especialistas em ética, advogados do hospital) devem participar desse processo. O desenvolvimento desse processo possibilita discussões saudáveis entre os profissionais da UTIN que incorporam o conhecimento e os valores éticos em um momento e lugar distantes de um determinado paciente. Idealmente, essa preparação minorará o estresse quando for necessário tomar uma decisão real.

A. Crie um programa educacional para preparar os profissionais da UTIN para abordar questões difíceis em torno da assistência de pacientes. Enfatize tanto o processo (quem, quando, onde) quanto o mérito (como). A identificação das áreas de consenso e discórdia freqüentes dentro da UTIN e o delineamento de uma abordagem geral dessas situações fornecem orientação proveitosa. O programa educacional deve estar disponível para a equipe da UTIN e ser mencionado durante a admissão de novos profissionais. O comitê de ética do hospital serve como fonte educacional acerca de como lidar com a tomada de decisões éticas.

B. Parte do programa educacional poderia ser a identificação de situações éticas comuns (p. ex., prematuridade extrema, múltiplas anomalias congênitas, asfixia grave) que possam gerar conflito e a promoção de uma série de discussões multidisciplinares sobre esses modelos. Tais discussões devem incluir uma revisão dos princípios éticos subjacentes comuns que provavelmente entrarão em conflito e iluminarão as áreas comuns de concordância e desacordo. Essas discussões ajudam a estabelecer consenso sobre os valores do grupo, promover a tolerância para com diferenças individuais e fortalecer a confiança entre profissionais. O objetivo final é preparar melhor a equipe para quando surgirem situações reais.

C. Defina e apóie o papel dos pais, que devem ser vistos como os responsáveis pela tomada de decisões relativas ao recém-nascido, a menos que eles tenham indicado o contrário. O papel de tomada de decisões dos pais deve ser explorado com eles em discussões abertas e francas. A suposição ética e legal é que eles tomarão decisões que respeitarão os melhores interesses do seu filho (padrão de melhores interesses) e dentro do contexto dos limites legais e sociais aceitos. Se os profissionais de saúde acreditarem que a escolha dos pais não atende ao melhor interesse da criança, eles têm a obrigação, como defensores do neonato.

de sobrepujar a decisão dos pais. Embora devam-se envidar todos os esforços para alinhar os pontos de vista dos pais e da equipe médica, nos casos de discórdia persistente pelos pais acerca do plano de ação definido pelo médico como sendo o de melhor interesse para o recém-nascido, o comitê de ética hospitalar, o departamento jurídico do hospital e o serviço social devem ser consultados, e é possível que o sistema judiciário tenha de ser chamado. Nesse caso, o médico deve continuar a atuar como defensor do recém-nascido.

D. **Estabeleça consenso entre a equipe clínica primária** e os consultores antes de reunir-se com os pais. Conferências da equipe antes das reuniões com a família conferem a oportunidade para que os profissionais esclareçam os dilemas e as opções que serão oferecidas à família e, otimistamente, cheguem a um consenso em torno das recomendações. Também permitem que a equipe estabeleça quem vai comunicar-se com a família a fim de manter a coerência durante a discussão de questões médicas e éticas complicadas.

E. **Identifique os recursos disponíveis.** Determine os papéis do serviço social, do padre, do advogado do hospital e do comitê de ética hospitalar. Embora uma apresentação geral das normas hospitalares vigentes sobre situações comuns, como a determinação de "não tentar o ressuscitamento" ou a suspensão do suporte à vida, deva ser incluída nas discussões multidisciplinares mencionadas anteriormente, a UTIN deve identificar uma ou duas pessoas-chave que sejam facilmente acessíveis. Esses profissionais devem estar familiarizados com as normas hospitalares, os códigos de ética do hospital e de organizações como a Academia Americana de Pediatria ou a American Medical Association e as leis federais e estaduais pertinentes. Essas pessoas freqüentemente são membros do comitê de ética, e podem estar disponíveis sem a necessidade de consulta ética formal.

F. **Baseie as decisões nas informações médicas mais atualizadas e precisas.** A boa ética começa com bons fatos. Despenda seu tempo para acumular os dados relevantes. Os serviços de consultoria costumam fornecer informações valiosas. Seja coerente inquirindo as mesmas perguntas apropriadas em cada situação clínica. As respostas a essas perguntas podem variar de caso para caso, mas as questões éticas envolvendo os princípios éticos sempre devem ser feitas. Evite definir a certeza como objetivo, porque ela quase nunca é alcançável na UTIN. Em vez, um grau razoável de certeza médica é mais realista. À medida que o peso das conseqüências de uma decisão aumenta, o mesmo ocorre com o rigor da exigência de um grau razoável de certeza e com a importância do envolvimento dos pais no processo de tomada de decisões.

G. **Pessoas de boa fé podem discordar.** Os profissionais devem se sentir livres para excluir-se da assistência do paciente se o seu senso ético entrar em conflito com a decisão da equipe primária e dos pais. Esse conflito deve ser tratado com o diretor de enfermagem ou diretor médico da UTIN. Os pais e profissionais devem ser capazes de apelar das decisões a um indivíduo como o diretor médico da UTIN ou o comitê de ética hospitalar. Nenhum sistema garantirá certeza absoluta de que a decisão "certa" sempre é tomada. Contudo, um sistema que seja inclusivo, sistemático e fundamentado em uma abordagem que estabeleça um procedimento para lidar com questões difíceis tem maior probabilidade de produzir decisões aceitáveis.

III. **NEONATOS EXTREMAMENTE PREMATUROS.** Quase todas as UTIN debateram-se com decisões sobre neonatos no limiar de viabilidade e com a pergunta "O quão pequeno é pequeno demais?". A prática de ressuscitar recém-nascidos extremamente pré-termo encerra desafios médicos e éticos difíceis. A tecnologia atual permite que alguns desses neonatos sobrevivam, mas com alto risco de incapacidade substancial. Os pais podem solicitar que os neonatologistas instituam tratamentos agressivos, a despeito do prognóstico sombrio. Os neonatologistas preocupam-se com a possibilidade de que esses tratamentos talvez não sejam o plano de ação mais apropriado. A declaração da Academia Americana de Pediatria sobre assistência perinatal no limite de viabilidade salienta vários pontos fundamentais: (i) os pais devem receber informações adequadas e atuais sobre a chance de sobrevida do bebê e os desfechos a curto e longo prazos; (ii) os médicos são obrigados a conhecer os dados locais e nacionais da sobrevida mais atuais; e (iii) a escolha dos pais deve ser respeitada o máximo possível, e o padrão é uma decisão conjunta tomada pelos pais e pelos médicos. À medida que se ganhar mais experiência com essas situações muito difíceis, debates e discussões adicionais provavelmente levarão a um maior consenso nessa área.

IV. **A DECISÃO DE MODIFICAR A ASSISTÊNCIA DE SUPORTE À VIDA PARA MEDIDAS DE CONFORTO.** Uma das questões mais difíceis é decidir quando omitir ou suspender as medidas de suporte à vida. As filosofias e os métodos variam entre profissionais e UTIN. A declaração da Academia Americana de Pediatria sobre a omissão ou suspensão da terapia intensiva para recém-nascidos de alto risco enfatiza diversas áreas fundamentais: (i) as decisões sobre a omissão ou suspensão de terapia intensiva devem ser tomadas pela equipe de assistência médica em colaboração com os pais, que devem estar bem informados sobre o estado e o prognóstico do seu bebê; (ii) os pais devem ser participantes ativos no processo de tomada de decisões; (iii) assistência compassiva visando ao conforto deve ser instituída para todos os neonatos, incluindo aqueles que não estão recebendo terapia intensiva; (iv) é apropriado instituir terapia intensiva quando se acredita que ela será benéfica para o recém-nascido, e não quando se acredita que ela será nociva, sem qualquer benefício ou fútil.

Um modelo a ser considerado enfatiza uma abordagem interdisciplinar objetiva para determinar o melhor plano de ação.

A. O objetivo do processo é identificar a conduta que atenda ao **melhor interesse do recém-nascido.** Os interesses de outros, incluindo a família e os profissionais, são menos prioritários que os do neonato.

B. **A tomada de decisões deve ser guiada por dados.** Os profissionais devem explorar todos os caminhos razoáveis para maximizar a coleta de dados relevantes à questão ética em pauta. Devem-se pesquisar informações sobre terapias alternativas e o prognóstico. Os dados objetivos são avaliados durante as discussões da equipe primária. Devem-se obter pareceres de especialistas quando indicado e discuti-los durante as deliberações da equipe. Com freqüência, tais pareceres fornecem informações extras que auxiliam nas questões que a equipe primária está tentando resolver. É importante que as sugestões dos consultores sejam revistas com a equipe primária antes de apresentá-las aos pais.

C. A **comunicação** entre profissionais e pais é totalmente aberta. A equipe de assistência primária deve encontrar-se diariamente com os pais e discutir o progresso do bebê, o estado atual, o plano de assistência e resumir as discussões médicas e éticas da equipe.

D. Quando a decisão de omitir ou suspender tratamento médico de suporte à vida torna-se o foco, a equipe discute os melhores dados disponíveis, suas implicações e seu grau de certeza. O objetivo deve ser construir um **consenso** acerca do melhor plano de assistência para o bebê e/ou as recomendações aos pais. Às vezes, há forte apoio científico a uma determinada opção. Em outros casos, deve-se estimar o melhor plano de ação. Durante esse momento, é especialmente importante buscar ativamente *feedback* dos pais a respeito de seus pensamentos, sentimentos e compreensão da situação clínica. Deve-se ressaltar que profissionais diferentes alcançam o consenso em ritmos e momentos diferentes. Pode ser que a equipe de enfermagem compreenda e aceite a futilidade do estado de um paciente muito tempo antes que os médicos e os pais, ou vice-versa. O apoio a todas as partes desse processo é importante, até que todo mundo compreenda e aceite a questão do consenso, quando então será possível concordar com uma decisão.

E. **O papel dos pais como responsáveis pela tomada de decisões é respeitado.** Os pontos de vista dos pais sempre são levados em conta; eles têm maior probabilidade de influenciar as decisões quando permanece a dúvida sobre qual opção (p. ex., continuar *versus* suspender tratamento de suporte à vida) atende ao melhor interesse da criança. Não se espera que os pais sejam capazes de avaliar os dados clínicos sozinhos. Até mesmo em casos de incerteza médica, a equipe médica avalia objetivamente o que se sabe bem e o que permanece incerto sobre o estado e/ou prognóstico do neonato. A equipe deve fornecer essas informações aos pais, bem como sua melhor avaliação e recomendações. Diante de incerteza médica substancial, a equipe médica primária deve atender os desejos dos pais.

F. Há consenso entre os especialistas em ética e direito de que não há distinção importante entre **omissão ou suspensão de tratamentos de suporte à vida.** Emendas à lei Child Abuse and Neglect Prevention and Treatment Act de 1984 estabeleceram que um tratamento medicamente indicado pode ser omitido ou suspenso nas seguintes condições: (i) o tratamento atual está prolongando a morte do neonato, (ii) o neonato está em coma irreversível, ou (iii) o estado subjacente é tão desfavorável que o tratamento atual é fútil e desumano. Argumentou-se que tais condições protegem os direitos das crianças ao tratamento, a despeito de distúrbios subjacentes ou incapacidades em potencial, e ao mesmo tempo ressaltam a importância da avaliação da qualidade de vida durante a assistência. Conflito substancial pode surgir quando os profissionais e os pais discordam sobre os objetivos da assistência. A UTIN deve estar preparada para essas circunstâncias.

G. O **comitê de ética hospitalar** é útil quando a equipe primária não consegue chegar a um consenso ou discorda dos desejos dos pais. Em nossa experiência, o parecer do comitê de ética ajuda a promover a comunicação entre todas as partes envolvidas e melhora a tomada colaborativa de decisões. A participação do comitê de ética muitas vezes alivia as tensões entre pais e profissionais, permitindo a resolução do dilema.

Leituras Sugeridas

Committee on the Fetus and Newborn. Noninitiation or withdrawal of intensive care for high-risk newborns. *Pediatrics* 2007; 119:401–403.

Goldworth A, Silverman W, Stevenson DK, et al. eds. *Ethics and perinatology*. New York: Oxford University Press, 1995.

MANEJO DA MORTE NEONATAL E ACOMPANHAMENTO DO LUTO

22

Caryn E. Douma

I. INTRODUÇÃO

A. Princípios gerais

1. A morte neonatal é traumática tanto para as famílias quanto para os profissionais. O objetivo do manejo é estabelecer e reforçar uma memória do recém-nascido a fim de facilitar o processo de luto.
2. É importante que as famílias sejam assistidas por uma equipe solidária e inteligente, que possa trabalhar por uma morte digna e livre de dor para seu filho.
3. O acompanhamento do luto constitui um vínculo importante que orienta as famílias rumo à recuperação.

II. MANEJO DA MORTE NEONATAL

A. Equipe. A equipe primária que assiste o recém-nascido e sua família geralmente inclui um médico assistente, enfermeiros e um assistente social. A equipe também pode incluir um residente de neonatologia, residente de pediatria, terapeuta respiratório e consultores pediátricos. Essa equipe multidisciplinar apóia a família e cuida do neonato durante a evolução hospitalar e o período de luto. A assistência terminal sempre é um desafio para os profissionais. Convém ter diretrizes que incluam um plano de discussão da suspensão do suporte à vida, manejo do recém-nascido terminal, acompanhamento e apoio à família e à equipe. Pode ser difícil para as famílias estabelecer relações estreitas com toda a equipe. Dependendo das circunstâncias individuais, talvez seja mais apropriado escolher um ou dois representantes para abordar as decisões em torno da assistência terminal.

B. Relação com a família. O estabelecimento de uma relação franca, de confiança com as famílias é crucial para o manejo da morte neonatal e do luto. Os profissionais podem facilitar essa relação da seguinte maneira:

1. A equipe primária deve comunicar-se com as famílias através de reuniões freqüentes.
2. Incluir a equipe de assistência obstétrica, quando apropriado.
3. Incentivar a visita de irmãos do recém-nascido e o apoio de outros familiares.
4. Incentivar os costumes culturais e espirituais.
5. Propiciar um ambiente que permita aos pais desenvolver uma relação com seu bebê, visitando-o e segurando-o tão freqüentemente quanto o estado clínico permitir.

C. Tomada de decisões. As decisões acerca da suspensão do tratamento são tomadas em colaboração com os pais através de uma série de reuniões com a equipe de assistência. Os pais não devem se sentir os únicos responsáveis por quaisquer decisões tomadas. Quando a equipe primária chegar a um consenso de que a continuação das intervenções não atende ao melhor interesse do neonato, essa informação deve ser apresentada à família. Durante uma reunião com a família, é importante atentar para o seguinte:

1. A reunião deve ocorrer em local reservado e tranqüilo e durar o tempo suficiente para que a família compreenda as informações apresentadas e as recomendações da equipe.
2. Refira-se ao neonato pelo seu nome.
3. Pergunte aos pais como eles se sentem e como percebem a situação.
4. A decisão de modificar a assistência de suporte à vida para medidas de conforto deve ser acompanhada por uma descrição de como as medidas de terapia intensiva serão suspensas. Seja específico e solicite a participação dos pais no plano.

D. Suspensão do suporte à vida

1. Uma vez tomada a decisão de suspender o suporte à vida, a família deve dispor de um ambiente tranqüilo e reservado que acomode todas as pessoas que ela deseja incluir.
2. A alocação dos profissionais deve ser arranjada de modo que um enfermeiro e um médico estejam prontamente disponíveis para a família durante todo o tempo.
3. Conceda bastante tempo para que os pais criem memórias e se tornem uma família. Permita que eles segurem, tirem fotos, banhem e vistam seu bebê antes, durante ou depois da suspensão da ventilação mecânica ou outro suporte à vida.
4. Discuta todo o processo com os pais, incluindo a remoção do tubo endotraqueal e o controle da dor. Descreva delicadamente como ficará a aparência do neonato e as medidas que a equipe adotará para garantir que ele tenha uma morte confortável e isenta de dor. Informe-lhes que a morte nem sempre ocorre imediatamente.
5. Tome providências para o batismo e apoio espiritual, se desejado.

6. Preveja os medicamentos que poderão ser necessários, deixando um acesso IV pronto. Suspenda o relaxamento muscular antes da extubação. O objetivo do uso de medicação deve ser garantir o máximo de conforto possível para o recém-nascido.
7. Quando o neonato é extubado, remova todos os equipamentos e cateteres intravenosos desnecessários.
8. Permita que os pais segurem seu bebê pelo tempo que eles desejarem após a suspensão do suporte à vida. O enfermeiro e o médico assistente devem estar próximos para auxiliar a família e avaliar a freqüência cardíaca e o conforto do recém-nascido.
9. Quando a família tem outro recém-nascido sobrevivente, é importante que a equipe de assistência expresse a dificuldade que isso representará no momento da morte e durante o processo de luto.
10. A necropsia deve ser discutida antes ou após a morte, a critério do médico assistente.
11. Crie uma caixa de memórias, incluindo cartões, fotografias, roupas, uma mecha de cabelos, impressões dos pés, impressões das mãos e quaisquer outras recordações acumuladas durante a vida do bebê. Mantenha-a em um lugar designado caso a família não deseje vê-la ou guardá-la por ocasião da morte. Com freqüência, eles mudam de idéia depois.
12. Certifique-se de que os pais tiraram fotografias do bebê. Os pais de gêmeos ou outros múltiplos freqüentemente desejam uma fotografia dos dois gêmeos ou da família reunida. Convém à unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) ter uma câmera digital e impressora disponíveis.

III. ACOMPANHAMENTO DO LUTO

A. Princípios gerais. Toda UTIN deve ter um programa de acompanhamento de luto que oferecerá apoio contínuo às famílias no momento em que elas começam o processo de luto, avaliará o progresso e, se necessário, fará encaminhamentos a profissionais na comunidade.

B. Assistência hospitalar

1. Antes de a família deixar o hospital, eles devem saber que a equipe continuará a apoiá-los através de telefonemas e reuniões de acompanhamento. Eles devem compreender o processo de luto normal e o que esperar nos próximos dias e semanas. Obtenha informações que facilitem o contato com a família antes de liberá-los.
2. Continue a oferecer aconselhamento sobre o luto e apoio espiritual.
3. Deve-se oferecer apoio à lactação, se apropriado, e instituir um plano para supressão da lactação e acompanhamento.
4. Ofereça auxílio nas providências para enterro ou cremação.
5. O obstetra e o pediatra da família e outros apoios da comunidade devem ser informados da morte do neonato.
6. Um conjunto de materiais educativos sobre luto e informações de contato devem ser fornecidos antes de os pais serem liberados.
7. Um representante da equipe primária ou funcionário devidamente treinado deve assumir a responsabilidade pela coordenação do acompanhamento do luto. Essa pessoa será responsável pelas providências e pela documentação do processo de acompanhamento.
8. Forneça apoio à família no momento em que eles deixam o hospital sem o seu filho. Se possível, providencie o pagamento antecipado do estacionamento ou um acompanhante até a porta do hospital.

C. Acompanhamento após a alta

1. Um telefonema dentro de alguns dias após a morte do neonato.
2. Um cartão de solidariedade, assinado pelos membros da equipe primária, enviado ao lar da família.
3. Reunião de acompanhamento com a família 4 a 6 semanas após a morte do neonato. O momento ideal depende da disponibilidade dos resultados da necropsia e da conveniência dos pais. Em alguns casos, a família não deseja retornar ao hospital ou continuar o contato. O coordenador deve documentar isso e providenciar que a família seja assistida através de um profissional de assistência primária ou outro serviço comunitário. Telefonemas de acompanhamento ainda são oportunos, se a família consentir.
4. As reuniões devem incluir uma revisão dos eventos que circundaram a morte do bebê, resultados da necropsia ou outros exames e implicações para futuras gestações.
5. Deve-se avaliar a capacidade de convívio da família à medida que eles avançam no processo de luto e, se necessário, encaminhá-la aos profissionais ou serviços apropriados, incluindo grupos de apoio.
6. Envie um cartão e dê um telefonema no aniversário de 1 ano de morte.
7. Se a família desejar, marque reuniões futuras.

IV. EDUCAÇÃO E APOIO À EQUIPE

A. Princípios gerais

1. Assistir neonatos e suas famílias por ocasião da morte é desafiador e requer compaixão e conhecimento do processo de luto normal. Toda UTIN deve criar suas próprias diretrizes, incluindo instrução dos funcionários recém-admitidos, educação continuada através de conferências, designação de membros da equipe dispostos a supervisionar novos membros e um fórum para discussão de questões éticas.
2. Sessões de conversação com os membros da equipe devem ser marcadas após cada morte a fim de apoiá-los e um fórum de discussão e educação deve ser criado.
3. Um serviço memorial anual para as famílias e os profissionais, organizado pelo hospital, é uma maneira delicada de recordar as vidas perdidas a cada ano.

Leituras Sugeridas

Abe N, Catlin A, Mihara D. End of life in the NICU: A study of ventilator withdrawal. *Am J Matern Child Nurs* 2001; 26(3):141–146.

Catlin A, Carter B. Creation of a neonatal end-of life palliative care protocol. *Neonatal Netw* 2002; 21(4):37–49.

Chiswick M. Parents and end of life decisions in neonatal practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85(1): F1–F3.

Gale G, Brooks A. Implementing a palliative care protocol in a newborn intensive care unit. *Adv Neonatal Care* 2006; 6(1):37–53–e2.

Hutti MH. Social and professional support needs of families after perinatal loss. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005; 34(5):630–638.

McHaffie HE, Laing IA, Lloyd DJ. Follow-up care of bereaved parents after treatment withdrawal from newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84(2):F125–F128.

McHaffie HE, Lyon AJ, Fowlie PW. Lingering death after treatment withdrawal in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85(1):F4–F7.

23A INFECÇÕES VIRAIS

Sandra K. Burchett e Nazan Dalgic

I. INTRODUÇÃO. As infecções virais transmitidas verticalmente (da mãe para o bebê) do feto e recém-nascido geralmente dividem-se em duas categorias principais. A primeira são as **infecções congênitas**, que são transmitidas ao feto *in utero*. A segunda são as **infecções perinatais**, que são adquiridas intraparto ou no período pós-parto. As infecções adquiridas através do aleitamento materno pertencem à última categoria. A classificação das infecções nas categorias congênita e perinatal enfatiza os aspecto da sua patogenia no feto e recém-nascido. Em geral, quando ocorrem em crianças ou adultos, essas infecções são benignas; contudo, se o hospedeiro for imunocomprometido ou se o sistema imune ainda não estiver desenvolvido, como no neonato, os sintomas clínicos podem ser bastante intensos ou mesmo fatais. As infecções congênitas podem ter manifestações clínicas que são evidentes antes do nascimento à ultra-sonografia ou quando o bebê nasce, enquanto as infecções perinatais podem se evidenciar clinicamente apenas depois de alguns dias ou semanas de vida. Embora classicamente as infecções congênitas sejam reunidas sob o acrônimo TORCH (T = toxoplasmose, O = outras, R = rubéola, C = citomegalovírus, H = vírus herpes simples), esse termo é arcaico e deve ser evitado. Quando há suspeita de infecções congênitas ou perinatais, deve-se considerar o diagnóstico de cada um dos possíveis agentes infecciosos separadamente e solicitar o exame de diagnóstico mais apropriado e rápido a fim de instituir o tratamento o mais rápido possível. Com freqüência obtêm-se informações inúteis quando tenta-se definir o diagnóstico através de uma única amostra de soro enviada para medição dos títulos TORCH. Esses anticorpos são adquiridos por transmissão passiva para o feto e apenas refletem os títulos sorológicos da mãe. A discussão a seguir é dividida por patógeno quanto à época de aquisição da infecção (congênita ou perinatal) e em ordem aproximada de prevalência.

II. CITOMEGALOVÍRUS (CMV) (CONGÊNITO E PERINATAL). As manifestações da doença são vistas mais comumente em neonatos com infecção congênita. O CMV é um vírus de DNA com invólucro de duplo filamento; portanto, a infecção é vitalícia. É um membro da família dos herpesvírus, encontrado apenas em seres humanos e deriva seu nome do aspecto histopatológico das células infectadas, que exibem citoplasma abundante e inclusões intranucleares e citoplasmáticas, e não resulta em morte celular rápida. Está presente na saliva, na urina, nas secreções genitais, no leite materno e no sangue/hemoderivados das pessoas infectadas, e é transmissível por exposição a qualquer uma dessas fontes. A infecção primária (infecção aguda) geralmente é assintomática em lactentes maiores, crianças e adultos, mas pode manifestar-se com sintomas semelhantes à mononucleose, incluindo febre prolongada e hepatite leve. A infecção latente é assintomática, a menos que o hospedeiro se torne imunocomprometido. A infecção por CMV é muito comum, com soroprevalência entre 50 e 85% aos 40 anos de idade nos Estados Unidos. Quarenta por cento ou mais das mulheres grávidas norte-americanas estão infectadas; a prevalência mais baixa de infecção é encontrada em primigrávidas jovens. A transmissão vertical pode ocorrer em qualquer época da gestação ou no período perinatal e geralmente é assintomática, especialmente nas mulheres soropositivas antes da gravidez. Contudo, existem relatos de que até 17% do total de recém-nascidos com CMV sintomático nascem de mulheres com soropositividade prévia.

A. Epidemiologia. O CMV congênito ocorre em pelo menos 1% de todos os nascidos vivos nos Estados Unidos e é a principal causa infecciosa de perda auditiva neurossensorial e atraso do desenvolvimento. Anualmente, dos 40.000 neonatos infectados pelo CMV, 10% terão doença sintomática. Ademais, 10% dos neonatos assintomáticos terão seqüelas significativas. Portanto, pelo menos 8.000 recém-nascidos são gravemente afetados ou morrem de infecção por CMV a cada ano nos Estados Unidos. A infecção primária por CMV ocorre em 1 a 3% das mulheres grávidas. Estima-se que 30 a 40% dos fetos de mulheres com primoinfecção serão infectados pelo CMV, e cerca de 15% desses fetos manifestam doença significativa. O risco de transmissão para o feto como uma infecção da idade gestacional é incerto, mas a infecção durante o início da gestação encerra risco mais alto de doença fetal grave.

B. Manifestações clínicas. A infecção por CMV sintomática do feto tem duas apresentações.

1. As **manifestações precoces** incluem um padrão compatível com infecção aguda fulminante envolvendo múltiplos sistemas orgânicos e encerra alto risco de mortalidade (até 30%). Os achados nesse quadro abrangem petéquias ou púrpura (79%), hepatoesplenomegalia (74%), icterícia (63%), prematuridade e "manchas em bolinho de mirtilo" associadas a hematopoiese extramedular. As **anormalidades laboratoriais** incluem níveis elevados de transaminases hepáticas e bilirrubina (até metade é da fração conjugada), anemia e trombocitopenia. A hiperbilirrubinemia pode estar presente ao nascimento ou surgir ao longo do tempo. Em geral persiste além do período de icterícia fisiológica. Um terço desses neonatos é pré-termo, e um terço tem restrição do crescimento intra-uterino (CIUR).

2. Uma segunda apresentação precoce inclui os neonatos que são sintomáticos mas sem complicações ameaçadoras à vida. Eles podem ter CIUR ou microcefalia desproporcional (48%) com ou sem calcificações intracranianas. As calcificações podem ocorrer em qualquer parte do cérebro, mas são classicamente encontradas na área periventricular. Outras manifestações do sistema nervoso central (SNC) e detectáveis nos exames de neuroimagem incluem dilatação ventricular, atrofia cortical, distúrbios da migração como lissencefalia e paquigiria e desmielinização, além de coriorretinite em 10 a 15% dos recém-nascidos. Os neonatos com anormalidades do SNC quase sempre apresentam anormalidades do desenvolvimento e disfunção neurológica, abrangendo desde escores do quociente de inteligência (QI) abaixo de 50, anormalidades motoras, surdez e problemas visuais a deficiência leve do aprendizado e da linguagem ou perda auditiva leve. Como a perda auditiva neurossensorial é a seqüela mais comum de infecção por CMV (60% nos neonatos sintomáticos e 5% nos assintomáticos), todo neonato que não passar na triagem auditiva neonatal deve ser rapidamente avaliado para infecção por CMV. Os recém-nascidos com infecção por CMV devem ter a audição testada na período neonatal e no início da lactância.

   Ao contrário dos recém-nascidos sintomáticos, aqueles com **infecção assintomática** não sofrem mortalidade, mas 5 a 15% podem ter anormalidades do desenvolvimento. Estas incluem perda auditiva, retardo mental, espasticidade motora e microcefalia. Outros problemas que são detectáveis mais tarde abrangem hérnia inguinal e defeitos dentários caracterizados por produção de esmalte anormal.

   A infecção por CMV é mais comum entre neonatos infectados pelo HIV-1, e aqueles co-infectados podem ter progressão mais rápida da doença devida ao HIV-1. Por conseguinte, é importante realizar triagem do CMV nos neonatos expostos ao HIV.

III. **INFECÇÃO PERINATAL.** A infecção por CMV adquirida no período perinatal pode ocorrer (i) por exposição intraparto ao vírus no trato genital materno, (ii) por exposição pós-natal ao leite materno infectado, (iii) por exposição a sangue ou hemoderivados infectados, ou (iv) no ambiente hospitalar através da urina ou saliva. O período de incubação varia de 4 a 12 semanas. Quase todos os neonatos a termo que adquirem a infecção perinatalmente das mães infectadas permanecem assintomáticos. Muitas dessas infecções advêm de mães com excreção viral reativada. Nesses casos, anormalidades a longo prazo do desenvolvimento e do exame neurológico são infreqüentes. Contudo, as infecções sintomáticas adquiridas no período perinatal podem ocorrer com maior freqüência em neonatos pré-termo. As anormalidades auditivas também são detectáveis em neonatos com infecção por CMV perinatal; portanto, deve-se avaliar a audição em recém-nascidos com CMV adquirido documentado.

IV. **PNEUMONITE POR CMV.** O CMV está associado a pneumonite em lactentes com idade < 4 meses. Os sintomas e achados radiográficos da pneumonite por CMV são semelhantes àqueles vistos na pneumonia afebril de outras causas em neonatos e lactentes pequenos, incluindo *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum* e vírus sincicial respiratório (RSV). Os sintomas compreendem taquipnéia, tosse, coriza e congestão nasal. Pode haver retrações intercostais e hipoxemia, e pode ocorrer apnéia. Ao exame radiográfico, há hiperinsuflação, aumento difuso da trama pulmonar, paredes brônquicas espessadas e atelectasia focal. Um pequeno número de lactentes terá sintomas graves o bastante para exigir ventilação mecânica, e cerca de 3% deles morrem. Os achados laboratoriais na pneumonite por CMV são inespecíficos. As seqüelas a longo prazo incluem problemas pulmonares recorrentes, incluindo sibilância e, em alguns casos, hospitalizações repetidas devido a dificuldade respiratória. Não se sabe ao certo se isso reflete a infecção por CMV congênita ou perinatal, mas encerra um risco real, sobretudo para recém-nascidos pré-termo. Por outro lado, a simples presença do CMV nas secreções respiratórias de um neonato pré-termo não comprova causalidade com a sintomatologia porque o CMV está presente na saliva.

V. **INFECÇÃO POR CMV ADQUIRIDA EM TRANSFUSÃO.** No passado, morbidade e mortalidade significativas ocorriam nos neonatos que recebiam sangue ou hemoderivados infectados pelo CMV. Os mais gravemente afetados eram recém-nascidos pré-termo de baixo peso ao nascer de mães CMV-soronegativas. Os sintomas surgiam tipicamente 4 a 12 semanas após a transfusão, duravam 2 a 3 semanas e consistiam em dificuldade respiratória, palidez e hepatoesplenomegalia. Também se observavam anormalidades hematológicas, como hemólise, trombocitopenia e linfocitose atípica. A mortalidade era estimada em 20% dos neonatos de muito baixo peso ao nascer. Atualmente, essa ocorrência é rara, prevenida pelo uso de sangue/hemoderivados de doadores CMV-soronegativos ou produtos filtrados após leucorredução (veja o Cap. 26E).

VI. **DIAGNÓSTICO.** A infecção por CMV congênita deve ser suspeitada em todo recém-nascido com sintomas típicos, ou se houver história materna de soroconversão ou uma doença semelhante à mononucleose na gravidez. O diagnóstico é definido se o CMV for identificado na urina, na saliva, no sangue ou em secreções respiratórias, e denominado infecção *congênita* se encontrado nas primeiras 2 semanas, ou *perinatal* se após 4 semanas de vida. Existem três técnicas de diagnóstico rápido:

A. **Cultura ou "frasco com invólucro".** Pode-se isolar o vírus da urina ou saliva, mas o CMV é concentrado em altos títulos na urina. Nessa técnica, deve-se manter a urina a 4°C (gelo ou refrigerador) durante o transporte e armazenamento. Então, a urina é colocada em meio de cultura tecidual viral contendo uma cobertura sobre a qual células da cultura tecidual proliferaram. Se estiver presente, o CMV infecta as células, que sofrem lise e são coradas com anticorpos dirigidos contra antígenos do CMV. O vírus é detectável com sensibilidade e especificidade altas dentro de 24 a 72 horas de inoculação. A técnica é bem mais rápida que a cultura tecidual convencional, que pode demorar 2 a 6 semanas para replicação e identificação.

B. Antígeno do CMV. O sangue periférico pode ser centrifugado e o creme leucocitário espalhado sobre uma lâmina. Então, os neutrófilos são lisados e corados com um anticorpo contra o antígeno pp65 do CMV. Resultados positivos confirmam a infecção e viremia por CMV; contudo, resultados negativos não excluem a infecção por CMV. Esse exame geralmente é utilizado para acompanhar a eficácia do tratamento.

C. Reação em cadeia da polimerase (PCR) do CMV. Os laboratórios comerciais oferecem PCR para detectar CMV no sangue. A sensibilidade desse exame como modalidade diagnóstica é desconhecida na doença neonatal devida ao CMV.

D. IgG e IgM anti-CMV. A determinação dos títulos séricos de anticorpos anti-CMV tem utilidade limitada no recém-nascido, porém títulos de imunoglobulina G (IgG) negativos nos soros materno e neonatal são suficientes para excluir a infecção por CMV congênita. A interpretação de um título de IgG positivo no neonato é complicada pela presença de IgG materna de origem transplacentária. Os neonatos não infectados geralmente mostram declínio da IgG no primeiro mês e exibem títulos indetectáveis aos 4 a 9 meses. Os lactentes infectados continuam a produzir IgG ao longo do mesmo período. Os testes para IgM anti-CMV possuem limitações, mas ajudam a elucidar a infecção no recém-nascido.

Se o diagnóstico de infecção por CMV congênita for definido, o neonato deve ser submetido a exames físico e neurológico minuciosos, tomografia computadorizada (TC) do crânio (ou ressonância magnética [RM]), exame oftalmológico e teste auditivo. Os exames laboratoriais abrangem hemograma completo, provas de função hepática e exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) (se a PCR no LCR for positiva para CMV, deve-se considerar que o neonato apresenta doença no SNC). Os dados de 56 neonatos infectados pelo CMV com doença sintomática sugerem que 90% dos neonatos infectados pelo CMV com TC anormal apresentarão seqüelas do SNC; contudo, 29% daqueles com TC normal também terão seqüelas.

VII. TRATAMENTO. O ganciclovir (9[(13-diidroxi-2-propoxi)metil]guanina) e mais recentemente o valganciclovir foram eficazes no tratamento e na profilaxia da disseminação do CMV em pacientes imunocomprometidos adultos. Nos estudos pioneiros do tratamento com ganciclovir de recém-nascidos com doença sintomática devida ao CMV, a maioria teve trombocitopenia e neutropenia durante o ciclo de tratamento. Os estudos iniciais do ganciclovir mostraram tendência à eficácia, avaliada por estabilização ou melhora da perda auditiva neurossensorial. Um estudo mais amplo é oportuno porque a maioria dos neonatos sintomáticos com infecção congênita tem prognóstico reservado do neurodesenvolvimento. Estão sendo planejados estudos sobre o tratamento desses neonatos com valganciclovir oral. Permanecem questões sobre os efeitos em potencial no sistema reprodutivo, porque observou-se que o ganciclovir causa atrofia testicular em animais. Ademais, embora não existam estudos controlados, a imunoglobulina hiperimune anti-CMV poderia beneficiar neonatos com CMV congênito, sobretudo aqueles com apresentação fulminante.

VIII. PREVENÇÃO

A. Triagem. Como apenas 1 a 3% das mulheres adquirem infecção por CMV primária durante a gestação e o risco geral de infecção fetal sintomática é de apenas 0,2%, muitos não recomendam a triagem de mulheres sob risco de soroconversão. O isolamento do vírus do colo uterino ou da urina de mulheres grávidas não pode ser utilizado para predizer a infecção fetal. Nos casos de primoinfecção ou soroconversão materna documentada, o teste com PCR quantitativo do líquido amniótico pode determinar se o feto adquiriu a infecção. Contudo, o aconselhamento a respeito de um achado positivo de infecção fetal é difícil, uma vez que 85% dos fetos infectados terão doença leve ou assintomática. Alguns pesquisadores observaram que cargas virais de CMV mais altas no líquido amniótico correlacionaram-se com um desfecho anormal do neurodesenvolvimento, mas isso não está comprovado. Atualmente, não existem informações suficientes sobre a transmissão fetal e o prognóstico para estabelecer diretrizes à assistência obstétrica, como a recomendação de aborto terapêutico, ainda que se documente infecção materna primária pelo CMV. O Centers for Disease Control and Prevention recomenda que (i) as mulheres grávidas lavem as mãos com água e sabão após contato com fraldas ou secreções orais; (ii) as mulheres grávidas que apresentam uma doença semelhante à mononucleose durante a gestação sejam avaliadas para infecção por CMV e aconselhadas sobre os riscos para a criança *in utero*; (iii) testes sorológicos podem confirmar infecção por CMV prévia; (iv) o isolamento de CMV do colo uterino ou da urina de mulheres próximo ao parto não justifica um parto cesáreo; (v) os benefícios do aleitamento materno sobrepujam o risco mínimo de adquirir o CMV; (vi) não há necessidade de realizam triagem do CMV ou excluir as crianças excretoras de CMV de escolas ou instituições.

B. Imunização. A imunização passiva com imunoglobulina anti-CMV hiperimune e a imunização ativa com vacina de CMV vivo atenuado representam terapias atraentes para a profilaxia contra infecções congênitas por CMV. Contudo, não há dados de estudos clínicos. A imunoglobulina poderia ser considerada como profilaxia para mulheres suscetíveis contra a infecção por CMV primária na gravidez. Duas vacinas de CMV vivo atenuado foram criadas, mas sua eficácia não foi estabelecida claramente. A possibilidade de reativação do CMV da cepa vacinal na gravidez com subseqüente infecção do feto deve ser analisada com cuidado antes que estudos de campo adequados possam ser realizados em mulheres em idade fértil.

C. Restrição ao aleitamento materno. Embora o leite humano seja uma fonte comum de infecção por CMV perinatal no recém-nascido, a infecção sintomática é rara, especialmente em neonatos a termo. Nesse contexto, a proteção contra doença disseminada pode ser fornecida por IgG materno de origem transplacentária ou por anticorpos no leite materno. Em neonatos pré-termo, contudo, a IgG transplacentária pode

ser insuficiente para conferir proteção adequada. Continua indefinido se as mães de neonatos pré-termo devem ser submetidas a triagem de soropositividade anti-CMV. Nas mulheres de neonatos extremamente prematuros que são CMV-positivas, a pasteurização a 220°C ou o congelamento do leite materno reduz o título de CMV, embora não elimine o vírus ativo. Atualmente, não existe um método recomendado para minorar o risco de exposição ao CMV no leite materno infectado.

D. Restrições ambientais. As creches e os hospitais são ambientes de alto risco em potencial para a aquisição da infecção por CMV. Como era esperado, vários estudos confirmaram um risco mais alto de infecção em funcionários de creches. Porém, não parece haver aumento do risco de infecção em funcionários de hospitais. Tais estudos demonstraram que uma boa técnica de lavagem das mãos e medidas de controle de infecções praticadas em ambientes hospitalares podem ser suficientes para controlar a propagação do CMV para os funcionários. Infelizmente, é difícil instituir esse controle em creches. Uma boa técnica de lavagem das mãos deve ser sugerida às mulheres grávidas com filhos na creche, especialmente se elas forem soronegativas. A determinação da suscetibilidade ao CMV dessas mulheres por sorologia é útil ao aconselhamento.

E. Restrições a produtos de transfusão. O risco de infecção por CMV adquirida por transfusão no recém-nascido foi quase eliminado pelo uso de doadores negativos para anticorpos anti-CMV, pelo congelamento de concentrados de hemácias em glicerol ou pela remoção de leucócitos. É particularmente importante usar sangue de uma dessas fontes em recém-nascidos pré-termo de baixo peso ao nascer (veja o Cap. 26E).

IX. VÍRUS HERPES SIMPLES (HSV: PERINATAL). O HSV é um vírus de DNA com invólucro, de duplo filamento e com dois tipos virologicamente distintos: 1 e 2. O HSV-2 é a causa predominante de doença neonatal (75–80%), porém ambos os tipos produzem síndromes neonatais clinicamente indistinguíveis. Pelo menos 80% da população dos Estados Unidos é infectada pelo HSV tipo 1, a causa da doença orolabial recorrente, e 40% pelo HSV-2, a causa predominante de doença genital recorrente, no início da idade adulta. A infecção no recém-nascido decorre de exposição direta, mais comumente no período perinatal pela infecção genital materna. O vírus pode causar doença localizada na pele, nos olhos ou na boca ou disseminar-se por contigüidade célula-a-célula ou viremia. Após adsorção e penetração nas células hospedeiras, a replicação viral prossegue, resultando em tumefação celular, necrose hemorrágica, formação de inclusões intranucleares, citólise e morte celular.

A. Epidemiologia. Como o HSV-2 é mais propenso a recorrer no trato genital e, por conseguinte, responde pela maioria das infecções por HSV neonatais, é importante compreender o potencial de exposição neonatal ao vírus. A soroprevalência do HSV-2 varia segundo a localidade nos Estados Unidos, mas provavelmente é de no mínimo 30%. Em um estudo de 779 mulheres assistidas em ambulatório de doenças sexualmente transmissíveis, 47% tinham evidências sorológicas de infecção por HSV-2, mas apenas 22% tinham sintomas. As ulcerações típicas da genitália estavam presentes em apenas dois terços dos tratos genitais dos quais o HSV foi isolado, e as demais pacientes apresentavam excreção assintomática ou lesões atípicas. Estima-se que 0,01 a 0,39% de todas as mulheres excretam o vírus no momento do parto, e aproximadamente 1% de todas as mulheres com história de infecção por HSV recorrente excretam o HSV no parto de maneira assintomática. Contudo, quando o canal de parto é visualizado cuidadosamente e aquelas com lesões assintomáticas são excluídas, a taxa de excreção aproxima-se de 0,5%. **É fundamental saber que a maioria das mães de recém-nascidos com HSV neonatal não tem história de HSV.** Os recém-nascidos sob maior risco de aquisição da infecção são aqueles de mães com HSV recém-adquirido durante a gravidez (infecção primária), nas quais estima-se que a taxa de transmissão do HSV seja de 50%. Além disso, um terço dos recém-nascidos de mães com HSV-2 recém-adquirido, embora já infectadas pelo HSV-1 (infecção não-primária, primeiro episódio), podem adquirir a infecção por HSV. Os recém-nascidos de mães HSV-2-soropositivas (recorrente) correm um risco aproximado de 3% de adquirir a infecção. Isso pode advir de anticorpos maternos protetores específicos ao tipo no soro do neonato ou no canal de parto. Estima-se que a incidência global de infecção neonatal pelo HSV seja 1 em 3.000 a 1 em 20.000, ou 200 a 1.333 recém-nascidos por ano.

B. Transmissão intraparto. Essa é a causa mais comum de HSV neonatal e está associada principalmente à excreção ativa do vírus no colo uterino ou na vulva por ocasião do parto. Até 95% das infecções neonatais decorrem de transmissão intraparto. Identificaram-se diversos fatores que estão relacionados com a transmissão intraparto. A quantidade e a duração da excreção viral materna provavelmente são determinantes importantes da transmissão fetal. São maiores nas infecções maternas primárias. Os anticorpos maternos anti-HSV também são importantes e estão associados à redução do risco de transmissão fetal. De fato, quando os anticorpos maternos estão presentes, o risco de aquisição do HSV, até mesmo para o recém-nascido exposto ao HSV no canal de parto, é muito baixo. O mecanismo de ação exato dos anticorpos maternos na prevenção da infecção perinatal é desconhecido, mas mostrou-se que os anticorpos adquiridos por via transplacentária reduzem o risco de doença neonatal grave após exposição pós-natal ao HSV. O risco de infecção intraparto aumenta com a amniorrexe, especialmente quando ocorrida há mais de 4 horas. Por fim, os métodos de monitoração fetal direta, como eletrodos no couro cabeludo, elevam o risco de transmissão fetal no contexto de excreção ativa. É melhor evitar essas técnicas em mulheres com história de infecção recorrente ou suspeita de doença primária devida ao HSV.

C. Transmissão antenatal. A infecção *in utero* foi documentada, mas é incomum. Ocorreu aborto espontâneo com a infecção materna primária antes de 20 semanas de gestação, mas desconhece-se o risco real da

infecção primária no primeiro trimestre para o feto. As infecções fetais podem ocorrer pelas vias transplacentária ou ascendente e foram documentadas no contexto de doença materna primária ou recorrente. Pode haver uma grande variedade de manifestações clínicas, desde envolvimento cutâneo ou ocular localizado à doença de múltiplos órgãos e malformações congênitas. Em pequeno número de pacientes encontram-se coriorretinite, microcefalia e hidranencefalia.

D. **Transmissão pós-natal.** Há evidências de que uma percentagem das infecções por HSV neonatais resulta de exposição pós-natal. As fontes em potencial incluem excreção orofaríngea sintomática e assintomática por um dos pais, profissionais do hospital ou outros contatos; lesões mamárias maternas; e propagação hospitalar. As medidas para minorar a exposição através dessas fontes são discutidas no texto subseqüente.

E. **Manifestações clínicas.** Dados do Collaborative Antiviral Study Group (CASG) do National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) indicam que a morbidade e a mortalidade do HSV neonatal correlacionam-se melhor com três categorias da doença. Estas são infecção localizada na pele, olho e/ou boca; encefalite com ou sem doença cutâneo-mucosa localizada; e infecção disseminada com envolvimento de múltiplos órgãos. O CASG do NIAID descreveu o desfecho de 210 recém-nascidos com infecção por HSV que foram randomizados para receber terapia antiviral com aciclovir ou vidarabina. Oito neonatos apresentavam infecção congênita com sinais (coriorretinite, lesões cutâneas, hidrocefalia) ao nascimento. A mortalidade mais alta (> 50%) foi observada nos neonatos com doença disseminada; choque hemorrágico e pneumonite foram as principais causas de morte. Dos sobreviventes cujo acompanhamento estava disponível, seqüelas neurológicas significativas estavam presentes em alta percentagem dos recém-nascidos com encefalite e doença disseminada.

1. **Infecção da pele, dos olhos e da boca.** Cerca de 50% dos neonatos com HSV têm doença localizada na pele, nos olhos ou nas membranas cutâneo-mucosas. As vesículas aparecem tipicamente no sexto ao nono dias de vida neonatal. Um grupo de vesículas muitas vezes surge na parte de apresentação do recém-nascido, onde pode ocorrer contato direto prolongado com o vírus. As vesículas ocorrem em 90% dos neonatos com infecção cutâneo-mucosa localizada, e doença recorrente é comum. Ademais, pode haver morbidade significativa nesses neonatos a despeito da ausência de sinais de doença disseminada no momento do diagnóstico; até 10% dos lactentes depois mostrarão déficit neurológico, e aqueles com ceratoconjuntivite podem apresentar coriorretinite, cataratas e retinopatia. O acompanhamento oftalmológico e neurológico é fundamental em todos os neonatos com HSV cutâneo-mucoso. Os lactentes com três ou mais recorrências de vesículas estão sob risco aumentado de complicações neurológicas.
2. **Infecção do SNC.** Cerca de um terço dos neonatos com HSV apresenta-se com encefalite na ausência de doença disseminada, e 40 a 60% deles não têm vesículas cutâneo-mucosas. Esses neonatos geralmente tornam-se sintomáticos aos 10 a 14 dias de vida com letargia, crises epilépticas, instabilidade da temperatura e hipotonia. No contexto de doença disseminada, acredita-se que o HSV invada o SNC por disseminação hematogênica. No entanto, a infecção do SNC na ausência de doença disseminada provavelmente resulta de disseminação neuronal retrógrada. A última situação ocorre mais freqüentemente em neonatos com anticorpos neutralizantes virais adquiridos por via transplacentária, que podem proteger contra a disseminação difusa mas não influenciam a replicação viral intraneuronal. A mortalidade é alta sem tratamento e de aproximadamente 15% com o tratamento, e dois terços dos sobreviventes apresentam deficiência do neurodesenvolvimento. As seqüelas a longo prazo da infecção aguda por HSV incluem microcefalia, hidranencefalia, cistos porencefálicos, espasticidade, cegueira, coriorretinite e deficiências do aprendizado.
3. **Infecção disseminada.** Esta é a forma mais grave de infecção por HSV neonatal. Responde por cerca de 22% de todos os pacientes com infecção por HSV neonatal e gera mortalidade de 57% dos recém-nascidos com essa apresentação. A pneumonite está associada à mortalidade mais alta. Os sintomas geralmente começam na primeira semana de vida neonatal. O fígado, as supra-renais e múltiplos outros órgãos viscerais costumam ser acometidos. Dois terços dos neonatos também têm encefalite. Os achados clínicos abrangem crises epilépticas, choque, dificuldade respiratória, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e pneumonite. Um exantema vesiculoso típico pode estar ausente em até 20% dos neonatos. Quarenta por cento dos sobreviventes têm morbidade.

F. **Diagnóstico.** A infecção por HSV deve ser considerada no diagnóstico diferencial de neonatos enfermos com uma variedade de apresentações clínicas. Estas incluem anormalidades do SNC, febre, choque, CIVD e/ou hepatite. O HSV também deve ser considerado em recém-nascidos com dificuldade respiratória sem causa bacteriana óbvia ou uma evolução clínica e achados compatíveis com prematuridade. Deve-se considerar a possibilidade de infecção por HSV concomitante com outros problemas freqüentemente encontrados no neonato pré-termo. O isolamento viral ou a detecção por anticorpos fluorescentes no contexto clínico apropriado permanece crítico para o diagnóstico. A sorologia combinada para HSV 1 e 2 tem pouco valor, porque muitas mulheres são infectadas pelo HSV 1 e porque esses testes costumam ter um tempo de execução relativamente lento; contudo, a obtenção de anticorpos tipo-específicos da mãe ou do recém-nascido ajuda a determinar se houve exposição materna a um dos tipos e o prognóstico. Além disso, a IgM específica pode ser detectável apenas após 3 semanas em neonatos. Entretanto, o número de anticorpos específi-

cos produzidos contra antígenos virais diferentes parece correlacionar-se com a extensão da doença disseminada, e a presença de certos anticorpos antígeno-específicos pode ter valor prognóstico a longo prazo. No recém-nascido com lesões cutâneo-mucosas, deve-se raspar tecido das vesículas, colocá-lo no meio de transporte viral apropriado e enviá-lo prontamente para cultura em laboratório de virologia diagnóstica. Como alternativa, pode-se detectar o vírus diretamente quando as amostras teciduais são preparadas em esfregaço sobre lâmina de vidro e submetidas à técnica de imunofluorescência direta (IFD). O vírus também pode ser isolado da orofaringe e nasofaringe, conjuntivas, fezes e urina. Na ausência de exantema vesiculoso, o isolamento viral desses locais ajuda no diagnóstico de HSV disseminado ou encefalite por HSV. Na encefalite, com freqüência encontram-se nível de proteína elevado e pleocitose no LCR, porém os valores iniciais podem estar dentro dos limites normais. Portanto, exames seriados do LCR podem ser muito importantes. A eletroencefalografia e a TC/RM também são úteis no diagnóstico de encefalite herpética. Relatou-se que o isolamento viral no LCR foi bem-sucedido em até 40% dos casos, e as taxas de detecção por PCR no LCR aproximam-se de 100%. As anormalidades laboratoriais observadas na doença disseminada abrangem elevação dos níveis de transaminases hepáticas, hiperbilirrubinemia direta, neutropenia, trombocitopenia e coagulopatia. Um padrão intersticial difuso geralmente é observado nas radiografias de tórax de neonatos com pneumonite por HSV.

G. Tratamento. Existe terapia antiviral específica (aciclovir, análogo nucleosídico que inibe seletivamente a replicação do HSV), mas o momento de instituição da terapia é crucial. O tratamento é indicado a todas as formas de doença neonatal devida ao HSV. No início, os estudos do CASG do NIAI foram realizados com a vidarabina, que reduziu a morbidade e a mortalidade de todas as formas de HSV neonatal. A mortalidade da encefalite diminuiu de 50 para 15% e a da doença disseminada, de 90 para 70%. Depois, os estudos do CASG concluíram que o aciclovir é tão eficaz quanto a vidarabina no tratamento do HSV neonatal. Ademais, o aciclovir é um inibidor seletivo da replicação viral com efeitos colaterais mínimos no hospedeiro, e pode ser administrado em volumes relativamente pequenos durante tempos de infusão breves. As recomendações incluem o tratamento de neonatos com doença limitada à pele, olhos e boca com 20 mg de aciclovir/kg 8/8 h durante 14 dias, e aqueles com doença do SNC ou disseminada por no mínimo 21 dias, ou mais tempo se a PCR do LCR permanecer positiva. Para os neonatos com envolvimento ocular, deve-se solicitar avaliação oftalmológica e considerar o uso de agentes oftálmicos tópicos (trifluridina a 1%, iododesoxiuridina a 0,1% ou vidarabina a 3%) além do tratamento parenteral. O valaciclovir oral atualmente não é recomendado como tratamento inicial. Alguns especialistas recomendam a terapia supressora com aciclovir, 300 mg/m^2/dose três vezes ao dia, após o período de tratamento inicial até 6 meses de vida, com monitoração cuidadosa de neutropenia e anemia.

H. Prevenção. Diversos estudos demonstraram a eficácia e a segurança do tratamento de mulheres grávidas com infecção por HSV primária clinicamente sintomática por meio de um ciclo de 10 dias de aciclovir. Ademais, há uma sugestão de que, se a mulher tiver soroconversão assintomática durante a gravidez, um ciclo de aciclovir a partir de 38 semanas de gestação pode ser útil à prevenção de lesões ativas no momento do parto.

I. Manejo do recém-nascido sob risco de HSV (veja o Quadro 23A.1). O principal problema no desenvolvimento de estratégias para a prevenção da transmissão do HSV é a incapacidade de identificar a excreção materna do vírus no momento do parto. A identificação viral requer isolamento em cultura tecidual, portanto qualquer tentativa de identificar as mulheres que possam estar excretando o HSV no parto exigiria culturas cervicais antenatais. Infelizmente, a coleta de culturas de triagem antes do início do parto não prediz a excreção ativa durante o parto.

Até que técnicas mais rápidas, como uma PCR de triagem, estejam disponíveis para a identificação do HSV, a única recomendação clara é a realização de parto cesáreo se houver lesões genitais no início do parto. A eficácia dessa abordagem pode diminuir quando as membranas estiverem rompidas há mais de 4 horas. Não obstante, geralmente se recomenda a consideração do parto cesáreo mesmo com amniorrexe de duração mais longa, a despeito da ausência de dados comprovando a eficácia depois de 4 horas. O limite superior do tempo de ruptura das membranas foi sugerido como sendo 12 a 24 horas. Para as gestantes com história prévia de herpes genital, deve-se realizar um exame físico cuidadoso para determinar se há lesões quando o trabalho de parto começa. Se forem observadas lesões, deve-se realizar um parto cesáreo. Se não houver lesões, o parto vaginal é apropriado, mas deve-se obter um *swab* cervical para cultura. Atualmente, não existem dados que apóiem o uso profilático de agentes antivirais ou imunoglobulina para prevenir a transmissão ao recém-nascido.

Os neonatos que nascem inadvertidamente por via vaginal na presença de lesões cervicais devem ser isolados dos outros recém-nascidos no berçário, e culturas obtidas da orofaringe/nasofaringe e conjuntivas. Caso se identifique que a mãe tem infecção recorrente, a taxa de infecção neonatal resultante é baixa, e os pais devem ser orientados a procurar seu pediatra se um exantema ou outras alterações clínicas (letargia, taquipnéia, recusa alimentar) surgirem. Recomendam-se consultas pediátricas semanais durante o primeiro mês. Uma cultura positiva de qualquer local ou o aparecimento de sintomatologia clínica deve suscitar imediatamente a obtenção de culturas e a instituição de terapia antiviral.

Antes de iniciar o tratamento com aciclovir, devem-se coletar *swabs* das conjuntivas e nasofaringe para IFD e cultura, urina para cultura e avaliação do LCR para pesquisar pleocitose e PCR do DNA do HSV.

QUADRO 23A-1 Tratamento do Recém-nascido de uma Mãe com Infecção Genital Ativa pelo Vírus Herpes Simples (HSV)

Infecção primária ou primeiro episódio materno:
- Considerar a realização de parto cesáreo eletivo, independentemente da presença de lesões no parto ou se as membranas estiverem rotas há > 4 h
- Coletar *swab* da conjuntiva e nasofaringe do neonato, e possivelmente coletar urina para IFD e cultura a fim de determinar exposição ao HSV
- Tratar com aciclovir se a IFD ou cultura for positiva ou se houver sinais de HSV neonatal

Se o parto cesáreo for realizado após 24 h de amniorrexe ou se o parto vaginal for inevitável:
- Coletar *swab* da conjuntiva e nasofaringe do neonato e coletar urina para IFD e cultura a fim de determinar exposição ao HSV
- Considerar a instituição de aciclovir enquanto se aguardam os resultados da cultura e IFD ou se houver sinais de HSV neonatal

Infecção recorrente, ativa no parto:
- Parto cesáreo até 4 horas de amniorrexe ou parto vaginal inevitável
- Coletar *swab* da conjuntiva e nasofaringe do neonato e possivelmente coletar urina para IFD e cultura a fim de determinar exposição ao HSV
- Tratar com aciclovir se cultura positiva ou se houver sinais de infecção por HSV

IFD = imunofluorescência direta.

Esses neonatos devem ser investigados quanto à possibilidade de HSV disseminado, além das provas de função hepática e talvez uma radiografia de tórax.

J. **Prevenção.** Os recém-nascidos e as mães com lesões de HSV devem estar em isolamento de contato. Devem-se enfatizar a lavagem cuidadosa das mãos e a exclusão do contato direto do neonato com as lesões. O aleitamento materno deve ser evitado se houver lesões mamárias, e as mulheres com HSV oral devem usar uma máscara durante a amamentação. Funcionários do hospital com infecção por HSV orolabial representam um baixo risco para o recém-nascido, porém deve-se recomendar o uso de máscaras faciais se houver lesões ativas. Obviamente, enfatiza-se a lavagem das mãos ou o uso de luvas. A exceção a essas regras é um funcionário do berçário com panarício herpético. Como o risco de excreção viral é alto e a transmissão pode ocorrer a despeito do uso de luvas, esses indivíduos não devem assistir recém-nascidos.

X. **PARVOVÍRUS (CONGÊNITO).** Os parvovírus são vírus de DNA pequenos, de filamento único e sem invólucro cujo tamanho varia de 18 a 26 nm. Os seres humanos são o único hospedeiro conhecido.

A. **Epidemiologia.** A transmissão do parvovírus se dá por contato com secreções respiratórias, sangue/hemoderivados ou por via vertical. Os casos podem ocorrer esporadicamente ou em surtos (especialmente em escolas no fim do inverno e início da primavera). A propagação secundária acontece em, no mínimo, metade dos contatos domiciliares suscetíveis. A infecção é muito comum, de tal modo que 90% das pessoas idosas são soropositivas. A prevalência de infecção aumenta ao longo da infância, assim metade das mulheres em idade reprodutiva é imune e a outra metade é suscetível à infecção primária. A taxa de soroconversão anual nessas mulheres é de 1,5%; contudo, como a avaliação do estado da infecção parvoviral não é parte rotineira dos exames pré-natais e como a infecção clínica muitas vezes é assintomática, desconhece-se a taxa de infecção fetal nas mães que soroconvertem durante a gravidez. As mulheres que têm filhos pequenos, são professoras do ensino fundamental ou trabalham em creches estão sob risco mais alto de exposição. Infelizmente, o momento de maior transmissibilidade é antes do início dos sintomas ou exantema. Ademais, 50% dos contatos contagiosos não têm exantema, e 20% estão assintomáticos. O período de incubação geralmente é de 4 a 14 dias, mas pode chegar a 21 dias. Exantema e sintomas articulares ocorrem 2 a 3 semanas após a infecção. O vírus provavelmente se propaga por meio das secreções respiratórias, que se resolvem nos pacientes com eritema infeccioso típico no início do exantema ou logo depois. A taxa geral de transmissão vertical do parvovírus da mãe com primoinfecção para seu feto é de aproximadamente um terço. O risco global de perda fetal é maior quando a infecção materna ocorre na primeira metade da gestação, e é de 3 a 6%. A morte fetal costuma acontecer dentro de 6 semanas da infecção materna. O risco de hidropisia fetal é de aproximadamente 1%. Portanto, o parvovírus B19 pode estar implicado em até 1.400 casos de morte fetal ou hidropisia fetal a cada ano nos Estados Unidos.

B. **Patogenia.** O receptor celular do parvovírus B19 é o antígeno de grupo sanguíneo P, que é encontrado em eritrócitos, eritroblastos, megacariócitos, células endoteliais, placenta e células hepáticas e cardíacas fetais. A especificidade tecidual correlaciona-se com os locais de anormalidades clínicas (que geralmente são anemia com ou sem trombocitopenia e às vezes miocardite fetal). A ausência do antígeno P é raríssima, mas essas pessoas são resistentes à infecção pelo parvovírus.

C. Manifestações clínicas

1. **Doença em crianças.** O parvovírus B19 está associado a uma variedade de exantemas, incluindo o típico exantema em "face esbofeteada" do eritema infeccioso (quinta moléstia). Em cerca de 60% das crianças escolares com eritema infeccioso ocorre febre 1 a 4 dias antes do aparecimento da erupção facial. Os sintomas associados incluem mialgias, sintomas respiratórios altos ou gastrintestinais e mal-estar, mas geralmente remitem com o início da erupção. O exantema em geral é maculoso, estende-se aos membros e tronco e pode envolver as palmas e plantas. Pode ser pruriginoso e recorrer. As crianças provavelmente são mais infecciosas antes do início da febre ou do exantema. Em situações de grupo como salas de aula, o aparecimento de uma criança clinicamente sintomática reforça a necessidade de boas práticas de lavagem das mãos entre mulheres grávidas potencialmente soronegativas.
2. **Doença em adultos.** A apresentação típica do eritema infeccioso na idade escolar pode ocorrer em adultos, mas artralgias e artrite são mais comuns. Até 60% dos adultos com infecção pelo parvovírus B19 podem ter tumefação articular aguda, envolvendo mais comumente as articulações periféricas (de maneira simétrica). Exantema e sintomas articulares ocorrem 2 a 3 semanas após a infecção. A artrite pode persistir por anos e estar associada ao aparecimento de artrite reumatóide.
3. **Manifestações menos comuns da infecção por parvovírus B19**
   a. **Infecção em pacientes com anemia intensa ou imunossupressão.** O parvovírus B19 foi claramente identificado como uma causa de anemia persistente e profunda em pacientes com renovação eritrocitária rápida, como aqueles com anemia falciforme, doença da hemoglobina SC, talassemia, esferocitose hereditária e déficits de enzimas celulares, como a deficiência de piruvatoquinase. O parvovírus B19 também está associado a aplasia eritróide aguda e crônica em pacientes imunossuprimidos.
   b. **Infecção fetal.** Embora o parvovírus B19 tenha variação genotípica, não se demonstrou variação antigênica entre isolados. Os parvovírus tendem a infectar as células que estão dividindo-se rapidamente e são transmissíveis através da placenta, significando uma ameaça em potencial ao feto. Com base principalmente na demonstração de DNA viral em amostras teciduais fetais, o parvovírus B19 foi implicado em cerca de 10% dos casos de hidropisia fetal não-imune. A suposta seqüência patogênica é a seguinte:

      Infecção primária materna → Transferência transplacentária de vírus B19 → Infecção de precursores eritróides → Interrupção da produção de eritrócitos → Anemia grave (Hb < 8 g/dL) → Insuficiência cardíaca congestiva → Edema.

      Ademais, o DNA do B19 foi detectado nos tecidos cardíacos de fetos abortados. Sugeriu-se que o B19 pode causar miocardite fetal e que isso pode contribuir para o desenvolvimento de hidropisia. Por fim, documentou-se hepatite fetal com doença hepática grave. Embora tenha havido relatos de casos raros de neonatos com anomalias fetais e infecção por parvovírus, é improvável que o parvovírus cause anomalias fetais; portanto, o aborto terapêutico não deve ser recomendado, mas a gestação deve ser acompanhada estreitamente por exame físico e ultra-sonografia freqüentes.

D. Diagnóstico. O parvovírus B19 não cresce em culturas teciduais comuns porque os seres humanos são os únicos hospedeiros. A determinação dos níveis séricos de IgG e IgM é o exame mais prático. A IgG anti-B19 sérica está ausente em hospedeiros suscetíveis, e a IgM aparece até o 3.º dia de uma infecção aguda. A IgM sérica é detectável em até 90% dos pacientes com infecção por B19 aguda, e os níveis séricos começam a cair no segundo a terceiro mês após a infecção. A IgG sérica aparece alguns dias depois da IgM e pode persistir por anos. Também pode-se utilizar soro ou plasma para pesquisar o DNA viral por PCR, que define uma infecção recente. Os antígenos virais podem ser detectados diretamente nos tecidos por radioimunoensaio, ensaio de imunoabsorção ligada a enzima (ELISA), imunofluorescência, hibridização *in situ* de ácido nucléico ou PCR. Tais técnicas podem ser valiosas em determinadas situações clínicas, como o exame de tecidos de fetos com hidropisia não-imune ou a determinação de infecção (PCR).

E. Tratamento. O tratamento geralmente é com medidas de apoio. A imunoglobulina intravenosa (IGIV) foi utilizada e obteve sucesso em um número limitado de pacientes com distúrbios hematológicos graves relacionados com infecção parvoviral persistente. O princípio desse tratamento baseia-se nas observações de que (i) a resposta imune primária à infecção por B19 é a produção de IgM e IgG específicas, (ii) o aparecimento de anticorpos específicos coincide com a resolução dos sintomas clínicos e (iii) anticorpos específicos previnem a infecção. Contudo, não se realizou nenhum estudo controlado para estabelecer a eficácia da profilaxia ou do tratamento com IGIV para as infecções por B19. Não existem recomendações acerca do uso de IGIV na gravidez.

Em uma gestação cuidadosamente acompanhada na qual a hidropisia fetal está piorando, podem-se considerar transfusões sanguíneas intra-uterinas, especialmente se a hemoglobina fetal for < 8 g/dL. É preciso analisar a relação risco/benefício desse procedimento para a mãe e o feto, porque alguns casos de hidropisia melhoram sem intervenção, existe um percentual tangível de morte fetal associada ao procedimento e, em alguns casos, se houver também miocardiopatia fetal secundária à infecção por parvovírus, a função cardíaca pode ser inadequada para receber a transfusão. As tentativas de identificar outras causas de hidropisia fetal são obviamente importantes. Deve-se considerar a possível contribuição de uma disfunção cardíaca que não responderá a transfusões sanguíneas.

F. Prevenção. Três grupos de mulheres grávidas são relevantes quando se considera o risco em potencial da doença parvoviral fetal: aquelas expostas a um contato domiciliar infectado, as professoras escolares e as profissionais de saúde. Em cada grupo, a medição dos níveis séricos de IgG e IgM pode ser útil para determinar quem está sob risco de infecção aguda após exposição ao B19. O risco de doença fetal pelo B19 aparentemente é muito baixo para as mulheres grávidas assintomáticas nas comunidades em que ocorrem surtos de eritema infeccioso. Nessa situação, não se indicam exames de diagnóstico ou precauções especiais. Contudo, os contatos domiciliares com eritema infeccioso impõem às mulheres grávidas um risco aumentado de infecção por B19 aguda. O risco estimado de infecção por B19 para adultos suscetíveis com um contato domiciliar é de aproximadamente 50%. Considerando-se um risco estimado de 5% para doença fetal grave na infecção materna aguda por B19, o risco de hidropisia fetal é de aproximadamente 2,5% para mulheres grávidas suscetíveis expostas a um contato domiciliar infectado durante as primeiras 18 semanas de gestação. O tratamento dessas pacientes pode incluir:

1. **Determinação da suscetibilidade a infecção aguda** por IgG e IgM séricas e PCR.
2. Para mulheres suscetíveis ou agudamente infectadas, **ultra-sonografia fetal seriada** para monitorar o crescimento fetal e a possível evolução de hidropisia.
3. Medições seriadas da **α-fetoproteína (AFP) sérica materna** (a AFP pode subir até 4 semanas antes das evidências ultra-sonográficas de hidropisia fetal), embora essa avaliação seja questionada.
4. Determinação da **IgM ou PCR para DNA no feto** por coleta percutânea de sangue umbilical (CPSU). A utilidade dessa medida é duvidosa dada a relação risco/benefício relativamente alta presente, especialmente porque é incerto se a assistência obstétrica será modificada pelos resultados. Pode ser útil confirmar a etiologia do B19 quando hidropisia fetal está presente.

A epidemiologia de surtos comunitários de eritema infeccioso sugere que o risco de infecção para professoras escolares suscetíveis é de aproximadamente 19% (em comparação com 50% para contatos domiciliares). Isso reduziria o risco de doença fetal pelo B19 em professoras escolares grávidas para < 1%. A necessidade de precauções especiais nessa situação não é óbvia. Na verdade, provavelmente há infecção inaparente difusa em adultos e crianças, constituindo uma taxa de exposição básica constante que não pode ser alterada. Considerando-se a alta prevalência do B19, o baixo risco de doença fetal grave e o fato de que as tentativas de evitar as situações de alto risco em potencial apenas reduzem mas não eliminam a exposição, não se recomenda a exclusão de professoras escolares grávidas do seu local de trabalho.

Pode-se adotar uma conduta semelhante para profissionais de saúde grávidas cuja principal exposição será a crianças infectadas que se apresentam ao pronto-socorro ou consultório médico. Em muitos casos, contudo, o exantema típico do eritema infeccioso já está presente, momento em que a infecciosidade é baixa. Ademais, podem-se tomar precauções voltadas para minorar a exposição a secreções respiratórias a fim de diminuir o risco de transmissão. Deve-se ter cautela particular em enfermarias pediátricas quando houver pacientes imunocomprometidos ou com anemia hemolítica suspeitos de doença devida ao B19. Tais pacientes podem excretar o vírus por muito tempo após os sintomas clínicos iniciais, particularmente quando eles se apresentam com crise aplásica. Nesse contexto, pode haver um risco significativo de propagação do B19 para profissionais de saúde suscetíveis ou outros pacientes sob risco de crise aplásica induzida pelo B19. A fim de minorar esse risco, os pacientes com crise aplásica por infecção por B19 devem ser mantidos em precauções de contato, máscaras devem ser usadas durante contato estreito e as profissionais de saúde grávidas não devem assisti-los.

XI. VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV: CONGÊNITO E PERINATAL). O HIV é um retrovírus de RNA citopático. O HIV-1 é a principal causa de infecção por HIV nos Estados Unidos e no mundo inteiro. O vírus liga-se à célula $CD4^+$ do hospedeiro. O complexo vírus/receptor liga-se então a um co-receptor, e o cerne viral penetra o citoplasma celular do hospedeiro. O vírus utiliza a transcriptase reversa para sintetizar o DNA a partir de seu RNA viral, e esse DNA viral integra-se ao genoma do hospedeiro. À ativação celular, o DNA viral é transcrito em RNA, e proteínas virais são sintetizadas. O vírion adquire seu invólucro externo por brotamento da superfície celular do hospedeiro e, então, torna-se infeccioso para outras células $CD4^+$. O HIV contém RNA genômico dentro de um cerne que é circundado por revestimento de proteína interno e um invólucro lipídico externo. O genoma consiste em três genes encontrados em todos os retrovírus (*gag, pol, env*), além de pelo menos seis genes adicionais, incluindo gp120, que é essencial à ligação do vírus às células-alvo, e p24, que é a principal proteína do cerne.

A. Epidemiologia. Os Centers for Disease Control and Prevention relataram que, até o fim de 2005, 956.666 casos de síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) haviam sido notificados, 530.756 mortes por AIDS haviam ocorrido e 425.910 pessoas viviam com AIDS. Cerca de 80.000 pessoas morreram de AIDS por ano de 1993 a 1997, e 15.000 a 20.000 morreram a cada ano desde 1997. A menor taxa de mortalidade é atribuída em grande parte ao acesso a terapias anti-retrovirais mais potentes desde 1996. Estimativas adicionais incluem que cerca de 1.200.000 pessoas estão vivendo com o HIV, 25% das quais têm consciência de sua infecção, e que 40.000 pessoas tornam-se infectadas pelo HIV a cada ano nos Estados Unidos. Essas estimativas são difíceis porque apenas a AIDS é de notificação compulsória em todos os estados. Além disso, muitas pessoas que têm a infecção por HIV jamais foram testadas, portanto desconhecem sua infecção. Cerca de 20% das pessoas que vivem com AIDS são mulheres, a maioria em idade reprodutiva. Um por

cento dos casos é de crianças menores de 13 anos (n = 9.348 no fim de 2003), com 175 a 200 lactentes e crianças notificados com AIDS a cada ano, predominantemente devido a transmissão perinatal. Nas mulheres em idade reprodutiva, o principal comportamento de risco é o contato heterossexual com uma pessoa sabidamente infectada pelo HIV ou comportamento de risco desconhecido (supostamente, contato heterossexual com uma pessoa que ignora ser HIV-positivo). Antigamente, o uso de drogas intravenosas era o principal comportamento de risco, mas este não é mais o caso.

O número de casos envolvendo lactentes e crianças menores de 13 anos aumentou rapidamente até 1994. Naquele ano, tornaram-se disponíveis os dados do Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 076 sobre a eficácia do uso de zidovudina (AZT) no período antenatal, intraparto e no neonato durante as primeiras 6 semanas de vida. Atualmente, a maioria dos estados enfatiza a importância do teste anti-HIV antenatal e da oferta de zidovudina como parte do esquema anti-retroviral para a saúde materna e para reduzir a transmissão vertical. Cerca de 90% das mulheres grávidas infectadas pelo HIV recebem terapia anti-retroviral, incluindo zidovudina no ou antes do parto. A epidemia nos Estados Unidos foi basicamente contida na faixa etária pediátrica; contudo, a epidemia na África ao sul do Saara, no Centro e Sudeste Asiáticos e na Rússia continua descontrolada. Em alguns países, 40% das mulheres em idade reprodutiva são soropositivas para o HIV. As estatísticas da Organização Mundial de Saúde estimam que no fim de 2006 havia 39,5 milhões de pessoas vivendo com AIDS (18 milhões de mulheres, 2,3 milhões de crianças menores de 15 anos). Estimou-se que, em 2006, as novas infecções por HIV foram 4,3 milhões (65% na África subsaariana) com 530.000 crianças. As mortes em 2006 foram 2,9 milhões (380.000 em crianças). Indubitavelmente, o HIV representa um dos problemas de saúde mais sérios e desafiadores do fim do século XX e início do século XXI.

B. Patogenia. Quando os linfócitos infectados pelo HIV são ativados, como durante uma enfermidade intercorrente, muitos vírions são transcritos, e a célula pode ser lisada ou a apoptose promovida, as duas situações levando à morte da célula do hospedeiro. Como os linfócitos $CD4^+$ são cruciais ao desenvolvimento de uma resposta imune apropriada a quase todos os patógenos, o hospedeiro com contagens de $CD4^+$ abaixo de $200/mm^3$ é suscetível a infecções oportunistas e neoplasias malignas. Na infecção por HIV inicial, o vírus pode infectar primeiro as células dendríticas, a viremia está presente e o tecido linfóide é semeado. A resposta imune do hospedeiro é desencadeada, a viremia é resolvida e 80% dos pacientes tornam-se assintomáticos; em 20% sobrevém uma evolução rapidamente progressiva. Nos pacientes não tratados, a perda de células $CD4^+$ avança, e a duração mediana da fase assintomática é de aproximadamente 10 anos em adultos. Após essa fase, o paciente torna-se sintomático, em geral com infecções oportunistas, e a morte se dá dentro de 5 anos.

Atualmente, a prevenção da transmissão horizontal baseia-se na proteção por barreira às pessoas sabidamente infectadas pelo HIV e na redução da carga viral nos líquidos genitais por meio da terapia anti-retroviral. Muitos países em desenvolvimento têm acesso apenas limitado à terapia anti-retroviral; contudo, ao longo dos últimos anos, muitos governos e organizações não-governamentais oferecem aconselhamento e testes do HIV às mulheres grávidas e instituem terapia profilática antenatal e intraparto às mulheres positivas. Constatou-se que o aleitamento materno aumenta a taxa de transmissão perinatal em cerca de 14%; contudo, a mortalidade infantil é aproximadamente igual a esse número em lactentes não alimentados ao seio nos países em desenvolvimento. Os estudos sobre profilaxia materna e/ou infantil contínua com terapia anti-retroviral, bem como o desmame precoce e as alternativas ao aleitamento materno, prosseguem. Ademais, alguns países são capazes de oferecer a terapia anti-retroviral às mulheres infectadas pelo HIV após o parto e ao pai de cada um desses bebês, reconhecendo que ainda que o lactente escape da infecção por HIV, ele pode tornar-se órfão e, por conseguinte, ter uma expectativa de vida menor, se os pais não forem tratados. As contribuições de fundações afluentes e dos governos de países desenvolvidos, como os Estados Unidos, ajudaram a estabelecer esses programas de tratamento. A expansão dos recursos necessários para a terapia anti-retroviral ocorreu graças ao uso de medicamentos genéricos.

Os lactentes com infecção por HIV apresentam uma carga viral inicialmente alta, que declina durante os primeiros 5 anos de vida à medida que o sistema imune se desenvolve. As diretrizes atuais nos Estados Unidos sugerem o tratamento de todos os lactentes diagnosticados com infecção por HIV no primeiro ano de vida, de modo que o sistema imune possa se desenvolver normalmente. Após 1 ano de idade, as sugestões para o início do tratamento baseado na contagem de células $CD4^+$ e da carga viral de HIV são menos específicas, mas incluem o tratamento de crianças com infecção sintomática e aquelas com percentagens de células $CD4^+$ menores, seja qual for a idade. A decisão de quando iniciar a terapia anti-retroviral deve ser individualizada, e a disposição do profissional de saúde de garantir que o lactente ou a criança receba cada dose diariamente é um componente crucial do sucesso.

C. Transmissão. Existem três vias principais para transmissão do HIV: contato sexual, inoculação parenteral e transferência materno-fetal ou materno-neonatal.

1. **Contato sexual.** Continua a ser o principal modo de transmissão do HIV nos Estados Unidos e no mundo inteiro. Constatou-se que o sêmen e as secreções vaginais contêm o HIV. O principal comportamento de risco para as mães de crianças relatadas com AIDS é o contato heterossexual.
2. **Transmissão parenteral.** A transmissão parenteral do HIV resulta da inoculação direta de sangue ou hemoderivados infectados. Os grupos afetados são usuários de drogas intravenosas e pacientes tratados com transfusões ou concentrados de fatores. A triagem cuidadosa de doadores de sangue para

fatores de risco da infecção, a pesquisa universal de anticorpos anti-HIV e os testes virais no sangue doado e a preparação especial de fatores da coagulação para eliminar o risco de contaminação viral reduziram sobremodo a incidência de HIV adquirido por transfusão. A razão mais provável para sorologia anti-HIV falso-negativa é a janela soronegativa que ocorre entre o momento da infecção inicial e a produção de anticorpos antivirais. Estimou-se que as chances de infecção por HIV adquirida durante a transfusão de uma única unidade de sangue testado são de 1:250.000 a 1:150.000 (veja o Cap. 26E).

3. **Transmissão congênita e perinatal.** Mais de 90% dos casos periféricos de AIDS resultam da transmissão materna por via hematogênica durante a gestação, ao nascimento, ou pós-natalmente através do leite materno. A taxa de transmissão do HIV de mães infectadas não tratadas para seus fetos e recém-nascidos foi estimada como sendo entre 15 e 40%. O HIV foi isolado de amostras de sangue do cordão umbilical, e produtos da concepção demonstraram a infecção por HIV desde 14 a 20 semanas de gestação; contudo, acredita-se que a maioria das infecções seja transmitida no fim do terceiro trimestre ou ao parto. O mecanismo de transferência transplacentária do HIV é desconhecido, mas o HIV pode infectar as linhagens celulares de trofoblastos e macrófagos placentários (de Hofbauer). Nem a infecção nem a quantidade de vírus presente na placenta correlacionam-se com a infecção congênita. Isso pode sugerir que a placenta geralmente atua como uma barreira protetora à transmissão ou inversamente como um foco de transmissão em potencial.

   Em um estudo de 100 pares de gêmeos nascidos de mães infectadas pelo HIV, o gêmeo A foi infectado em 50% daqueles nascidos por via vaginal e 38% dos nascidos por parto cesáreo. O gêmeo B foi infectado em 19% dos partos vaginais e cesáreos. Esse estudo — bem como o estudo Women and Infants Transmission e uma metanálise dos estudos de transmissão — sugere que a infecção intraparto correlaciona-se com a duração das membranas rotas e que os partos cesáreos eletivos (sem início do trabalho de parto) podem ser preventivos, especialmente se a carga viral de HIV não estiver controlada por anti-retrovirais no momento do parto. Os neonatos que apresentam resultados positivos na cultura ou PCR do DNA ou PCR do RNA em alto nível nos primeiros 3 dias de vida são considerados como tendo infecção *in utero*; os neonatos que têm resultados negativos nos primeiros 3 dias mas depois tornam-se positivos para o HIV são considerados como tendo HIV adquirido periparto. Essa diferenciação é relevante porque a instituição de terapia anti-retroviral potente no momento do parto, até mesmo em mães não diagnosticadas e/ou não tratadas, pode ser altamente eficaz na redução da transmissão vertical. Mostrou-se que a realização de teste diagnóstico rápido para HIV à apresentação no parto em mulheres previamente não testadas, com instituição da terapia profilática, reduz a transmissão. Com base nesse tipo de informação, os pesquisadores estão visando ao intervalo intraparto para oferecer tratamentos preventivos potentes e rapidamente ativos, como a terapia anti-retroviral (especialmente com nevirapina). A transmissão intraparto provavelmente responde por pelo menos 50% das infecções por HIV em lactentes.

   Toda instrumentação, incluindo eletrodos no couro cabeludo fetal e coleta de amostra sanguínea para medir o pH durante o período intraparto que pudesse expor o feto a sangue e secreções maternos deve ser evitada nas mulheres HIV-positivas. Após o parto, deve-se aconselhar a mãe a não permitir que seu bebê entre em contato com o sangue ou as secreções dela.

   Estudos também sugeriram que nos países onde o aleitamento materno é praticado quase exclusivamente, a taxa de transmissão pode alcançar 14% acima da taxa devida à transmissão *in utero* ou intraparto. Nos estudos de mulheres em áreas endêmicas que não estavam infectadas pelo HIV no momento do parto mas que soroconverteram após o parto, alguns lactentes soroconverteram quase simultaneamente com suas mães. Vários pesquisadores descreveram recém-nascidos de mães que tinham infecção por HIV mas foram alimentados ao seio por uma ama-de-leite infectada pelo HIV e subseqüentemente adquiriram a infecção. Pode ser que os lactentes que não possuem anticorpos anti-HIV derivados da mãe e transferidos passivamente ou aqueles cujas mães adquirem a primoinfecção por HIV durante a lactação estejam sob risco mais alto de aquisição do HIV através do leite materno do que aqueles provavelmente expostos a vírions e anticorpos juntos. Portanto, o aleitamento materno está contra-indicado nos países onde as fórmulas lácteas sejam seguras e nutricionalmente completas; contudo, dados recentes mostraram que a segunda melhor conduta é o aleitamento materno exclusivo, em vez da alimentação mista e com mamadeira.

D. **HIV na gravidez.** A mulher grávida infectada pelo HIV deve ser informada de que a conclusão da gravidez provavelmente não agrava seu prognóstico. As mulheres infectadas pelo HIV devem ser submetidas a triagem cuidadosa de outras doenças sexualmente transmissíveis (gonorréia, herpes, clamídia, hepatites B e C e sífilis), além de testes para a infecção por CMV e toxoplasmose. A mãe também deve realizar um teste cutâneo tuberculínico e, quando apropriado, receber as vacinas anti-hepatite B, pneumocócica e antiinfluenza. Se sua contagem de $CD4^+$ estiver abaixo de 350 por μL, deve ser oferecida terapia anti-retroviral, incluindo zidovudina, para tratar sua saúde. Ademais, as diretrizes sugerem que as mulheres grávidas devem ser tratadas com as mesmas combinações de anti-retrovirais e com o mesmo objetivo de supressão da carga viral de HIV e manutenção ou aumento dos linfócitos $CD4^+$ que as mulheres não grávidas. As exceções a essas recomendações incluem o efavirenz, que mostrou efeitos teratogênicos em estudos com animais, a combinação de didanosina e estavudina, associada a casos raros de esteatose hepática materna e morte, e nevirapina, que resultou em hepatite fulminante em mulheres com contagens de linfócitos $CD4^+$

mais altas. Portanto, esses agentes devem ser usados com cautela na gravidez. Todas as mulheres grávidas infectadas pelo HIV devem ter a oportunidade de usar pelo menos a zidovudina durante toda a gestação, ainda que a carga viral de HIV e a contagem de células $CD4^+$ não justifiquem a instituição do tratamento para cuidar da saúde delas. Atualmente nos Estados Unidos, a taxa de transmissão vertical é < 2% nas mulheres que são diagnosticadas e recebem terapia anti-retroviral antes do parto. Essa taxa é < 1% quando a carga viral de HIV é suprimida no momento do parto. Isso essencialmente torna a transmissão perinatal do HIV uma doença prevenível quando as mulheres recebem aconselhamento e testes pré-natais e terapia anti-retroviral para elas mesmas e seus filhos. O teste anti-HIV não é um componente obrigatório da assistência pré-natal; portanto, todo obstetra e todo pediatra devem oferecer o teste e aconselhamento a todas as mulheres grávidas, de modo que elas considerem as opções terapêuticas para elas mesmas e as opções profiláticas para seus fetos. Em Nova York e Connecticut, os recém-nascidos de mães não testadas são avaliados para exposição ao HIV imediatamente após o nascimento. Desde que essa norma foi estabelecida, observaram-se aumento dos testes antenatais e redução da transmissão vertical nesse estado. Os dados mostram que a prescrição de zidovudina como um componente da terapia anti-retroviral antes do parto, intraparto ou até mesmo no período neonatal reduz a transmissão em comparação com a taxa (~25%) quando nem a mãe nem o neonato recebem terapia anti-retroviral.

Deve-se considerar a profilaxia do *Pneumocystis carinii* e possivelmente do *Mycobacterium avium-intracellulare*. Estão em andamento estudos sobre o HIV na gravidez, como aqueles do Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) ou Women and Infants Transmission Study, que são pesquisas multicêntricas patrocinadas pelos National Institutes of Health.

E. Infecção por HIV em crianças. A maioria dos casos pediátricos de AIDS acomete lactentes e crianças pequenas, o que reflete a preponderância de infecções congênitas e perinatais. Nas localidades em que a infecção por HIV deixa de ser diagnosticada, 50% dos casos pediátricos são notificados no primeiro ano de vida, e cerca de 80% o são até 3 anos de idade. Desses pacientes, sintomas relacionados com o HIV ocorrem em > 80% no primeiro ano de vida (idade mediana no início dos sintomas, 9 meses). Estima-se que 20% dos lactentes não tratados com infecção por HIV congênita/perinatal morrerão no primeiro ano de vida e 60% terão doença sintomática grave até 18 meses de idade. Tais pacientes são definidos como "progressores rápidos". Essas estatísticas refletem apenas os casos pediátricos de AIDS notificados aos Centers for Disease Control and Prevention e podem refletir somente a parte do espectro da doença que é identificada. As estatísticas também são fortemente influenciadas pela evolução natural da doença em crianças não tratadas. É possível que muitas crianças infectadas não sejam diagnosticadas e permaneçam assintomáticas por anos. As crianças devem ser tratadas com anti-retrovirais tendo como objetivo manter a percentagem de linfócitos $CD4^+$ > 15%, e muitos especialistas sugerem 25%, juntamente com uma carga viral de HIV moderadamente baixa. Na época em que este capítulo foi escrito, nos países desenvolvidos, a infecção por HIV pediátrica devia ser considerada uma doença crônica, não uma doença que limita a expectativa ou a qualidade de vida.

F. Manifestações clínicas. O quadro clínico difere nas crianças em comparação com adultos. O recém-nascido infectado pelo HIV geralmente é assintomático, mas pode apresentar-se com linfadenopatia e/ou hepatoesplenomegalia. Em geral, o neonato infectado periparto apresenta sinais ou sintomas somente após as primeiras 2 semanas de vida. Estes incluem linfadenopatia e hepatoesplenomegalia (como em adultos), ganho ponderal fraco como seria esperado em uma infecção viral crônica e às vezes anormalidades neuromotoras ou encefalopatia. Na época em que a terapia anti-retroviral não estava disponível para crianças, 50 a 90% das crianças infectadas pelo HIV tinham envolvimento do SNC caracterizado por uma encefalopatia que muitas vezes era clinicamente devastadora. Embora a apresentação clínica possa variar, atraso do desenvolvimento ou perda de marcos do desenvolvimento e diminuição da função cognitiva são manifestações comuns. Com demasiada freqüência, um lactente é diagnosticado com AIDS entre 2 e 6 meses de idade quando apresenta-se com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Esta é uma pneumonia intersticial, freqüentemente sem achados à ausculta. Os pacientes apresentam-se com febre baixa, taquipnéia e, muitas vezes, taquicardia. Hipoxia progressiva instala-se e pode resultar em mortalidade de até 90%. Esta é a doença definidora de AIDS à apresentação em 37% dos pacientes pediátricos, com incidência máxima aos 4 meses de idade. O tratamento é com trimetoprim-sulfametoxazol intravenoso e esteróides. A profilaxia dessas afecções ameaçadoras à vida é obviamente preferível à aquisição da doença. Com base em estudos em adultos, os Centers for Disease Control and Prevention inicialmente recomendaram a instituição de profilaxia aos lactentes infectados pelo HIV de acordo com o número e o percentual de linfócitos $CD4^+$ em cada idade. A maioria dos lactentes com pneumonia por *Pneumocystis* no primeiro ano de vida tinha contagens de células $CD4^+$ inferiores a 1.500 por μL. Reconheceu-se que 50% desses lactentes não haviam realizado avaliação das células $CD4^+$ ou sua contagem estava acima do parâmetro de 1.500/μL. Atualmente, o Public Health Service recomenda que todos os recém-nascidos de mães infectadas pelo HIV comecem a receber profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* ao 1.° mês de idade, até que a infecção e o estado imune do lactente sejam conhecidos.

Um segundo distúrbio, possivelmente singular à AIDS pediátrica, é o desenvolvimento de uma doença pulmonar intersticial crônica, denominada *pneumonite intersticial linfóide* (PIL). A PIL caracteriza-se por um infiltrado difuso de linfócitos e plasmócitos. A evolução clínica da PIL é bastante variável, mas pode

ser progressiva, resultando em dificuldade respiratória acentuada (taquipnéia, retrações, sibilos, hipoxemia). Há uma associação à infecção pelo vírus de Epstein-Barr, mas a importância disso é incerta. Após a apresentação inicial, o prognóstico parece ser mais favorável para as crianças com infecção por HIV sintomática quando a doença definidora de AIDS é a PIL. Além da PIL, infecções bacterianas recorrentes são uma característica freqüente da AIDS pediátrica, devido em parte à ocorrência precoce de disfunção das células B com hipergamaglobulinemia disfuncionante. Encontram-se infecções focais e disseminadas, sendo que sepse é a mais comum. O microrganismo geralmente isolado da corrente sanguínea é o *Streptococcus pneumoniae*, mas muitas outras bactérias foram isoladas, especialmente de pacientes hospitalizados. Será interessante saber se essa epidemiologia permanecerá válida agora que as vacinas pneumocócicas conjugadas são padrão de assistência para lactentes no primeiro semestre de vida. Outras manifestações da infecção por HIV que podem ser mais comuns em crianças são a parotidite e a disfunção cardíaca. As crianças maiores apresentam-se com as infecções oportunistas definidoras de AIDS mais típicas, assim como os adultos quando a contagem de $CD4^+$ cai.

G. Diagnóstico. O diagnóstico de infecção por HIV em adultos é realizado através da detecção de anticorpos específicos por ELISA, com confirmação por Western blot. Deve-se oferecer o teste a qualquer pessoa que adote comportamentos de risco para transmissão do HIV e a todas as mulheres grávidas. A realização do teste exige aconselhamento e consentimento informado. A sorologia tem valor limitado no diagnóstico da infecção por HIV transmitida verticalmente em lactentes com idade < 15 meses, porque a IgG materna cruza a placenta e persiste em lactentes durante o primeiro ano de vida ou mais. Na presença de uma doença definidora de AIDS e um teste de anticorpos positivo, define-se o diagnóstico mesmo se o lactente tiver menos de 15 meses. Contudo, o quadro é menos nítido naqueles com sintomatologia mínima ou nula. Portanto, devem-se usar testes de detecção viral para identificar os recém-nascidos infectados de mães HIV-soropositivas. Tais testes incluem:

1. PCR para detectar o DNA viral em células do sangue periférico.
2. PCR para detectar RNA viral no plasma (o título deve ser > 10.000 cópias/mL para ser diagnóstico).
3. Cultura celular *in vitro* para células mononucleares.

As amostras de sangue para esses testes devem ser coletadas em anticoagulante, mas não heparina. Às vezes, define-se o diagnóstico através da detecção positiva do antígeno p24 no sangue periférico ou por hibridização *in situ* para detectar DNA específico do HIV.

A cultura é sensível e específica porém dispendiosa, tecnicamente difícil e a obtenção de resultados pode demorar semanas. A PCR geralmente correlaciona-se com a cultura celular e pode ser obtida mais rapidamente. A base do diagnóstico viral precoce nos recém-nascidos de mães infectadas pelo HIV continua a ser a PCR do HIV para detectar RNA e DNA viral. O ensaio do antígeno p24 sofre de falta de sensibilidade, particularmente em lactentes, e pode ser substituído pela detecção do antígeno p24 dissociado por ácido, que possui sensibilidade bem maior. A importância do diagnóstico precoce é clara: oferecer até mesmo a lactentes pequenos o benefício da terapia anti-retroviral, que se espera reduzirá a carga viral e possivelmente prevenirá ou diminuirá a quantidade de vírus em locais como o SNC, além de manter números normais das células $CD4^+$.

H. Tratamento. A parte principal do tratamento da infecção por HIV é a terapia anti-retroviral. Ela deve ser oferecida a todos os pacientes sintomáticos, independentemente da contagem de células $CD4^+$. Não existe cura da infecção por HIV, mas o objetivo da terapia anti-retroviral é suprimir a carga viral de HIV até níveis indetectáveis e manter ou reconstituir os números de células $CD4^+$ para $> 25\%$. Em geral, os anti-retrovirais pertencem a três classes:

1. Inibidores análogos nucleosídicos ou nucleotídicos da transcriptase reversa (INTR) (p. ex., zidovudina/ZT). Tais agentes impedem que o RNA viral seja transcrito em DNA; portanto, a infecção das células é abortada.
2. Inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTR) (p. ex., nevirapina). Esses agentes também atuam impedindo a transcrição reversa, mas em um local da enzima ligeiramente diferente. Em geral, são mais potentes que os INTR, mas a resistência pode sobrevir rapidamente se a carga viral não for controlada.
3. Os inibidores da protease (IP) atuam impedindo o processamento das proteínas virais. São bastante potentes, mas ligam-se intensamente às proteínas, por isso atravessam pouco a placenta, o que os torna excelentes agentes para tratar a carga viral materna com exposição limitada do feto.

Em geral, o tratamento inicial é com dois INTR e um IP ou um INNTR. Outras terapias possíveis sob investigação incluem outros locais de ação no ciclo biológico do retrovírus, como inibidores da fusão e da integrase, bem como terapias de base imunológica.

A otimização da nutrição, imunizações, profilaxia contra infecções oportunistas (principalmente o *Pneumocystis*) e o reconhecimento e tratamento imediatos das complicações relacionadas com o HIV (p. ex., infecções oportunistas, disfunção cardíaca) são fundamentais para o aumento da longevidade e qualidade de vida dos pacientes infectados pelo HIV. No recém-nascido, deve-se dar atenção especial à possibilidade de patógenos passíveis de transmissão congênita e perinatal, como tuberculose, toxoplasmose e doenças sexualmente transmissíveis, que podem ter prevalência relativamente alta em adultos infectados pelo HIV.

I. Prevenção. Os estudos para prevenir a transmissão materno-infantil do HIV foram altamente bem-sucedidos nos Estados Unidos. Em fevereiro de 1994, um grande estudo clínico realizado pelo AIDS Clinical Trials Group foi interrompido precocemente em virtude dos resultados impressionantes. Mulheres grávidas infectadas pelo HIV com > 200 células T $CD4^+$ foram randomizadas para receber zidovudina ou placebo, a partir de 14 semanas de gestação. As mães randomizadas para receber zidovudina também receberam zidovudina intraparto por via intravenosa na dose de 2 mg/kg na primeira hora de trabalho de parto, seguida por 1 mg/kg/hora até o parto, e seus neonatos receberam zidovudina xarope oral, 2 mg/kg 6/6 h nas primeiras 6 semanas de vida. Esse estudo (PACTG 076) foi interrompido quando aproximadamente 183 neonatos haviam sido randomizados para cada coorte e avaliados quanto à infecção por HIV. Apenas 13 neonatos (8,3%) do grupo tratado com zidovudina estavam infectados, enquanto 40 neonatos (25,5%) no grupo placebo estavam infectados. Desde fevereiro de 1994, tornou-se padrão de assistência oferecer zidovudina como parte do esquema anti-retroviral às mulheres grávidas infectadas pelo HIV com > 200 células T $CD4^+$, seguindo o protocolo 076. A taxa de infecção nos recém-nascidos de mães com < 200 células T $CD4^+$ também diminuiu com o uso de zidovudina, como mostrou o PACTG 185. Também mostrou-se que o parto cesáreo eletivo (antes do início do trabalho de parto) pode reduzir ainda mais a transmissão se a carga viral de HIV permanecer > 1.000 cópias/mL, mas que não há benefício adicional se a carga viral de HIV for suprimida. Diversos estudos mostraram que uma carga viral materna mais alta, juntamente com contagens de células T $CD4^+$ mais baixas, é um forte correlato de transmissão vertical; portanto, é imperativo instituir tratamento com um esquema anti-retroviral otimizado para suprimir a carga viral. O teste de resistência também deve ser considerado porque estima-se que até 15% das pessoas previamente não tratadas terão um isolado de HIV que possui resistência contra um ou mais anti-retrovirais. Recomenda-se que a assistência de mulheres grávidas infectadas pelo HIV seja prestada em colaboração com obstetras treinados no tratamento do HIV, clínicos e pediatras a fim de otimizar os resultados. O padrão de assistência atual nos Estados Unidos é suprimir a carga viral materna até níveis indetectáveis durante a gravidez (e após a gravidez para melhorar o tratamento da saúde materna) por meio de combinações dos agentes aprovados para tratar a infecção por HIV, exceto o efavirenz, a combinação didanosina e estavudina ou a nevirapina nas mulheres com contagens de células $CD4^+$ melhores. A taxa de transmissão é < 1% para as mulheres com carga viral indetectável. Claramente, esses dados convocam todos os profissionais de saúde a participarem da realização de aconselhamento e teste de todas as mulheres grávidas. Com freqüência, mães descobrem que têm infecção por HIV durante a gestação. Uma rede de apoio social apropriada, livre de juízos de valor, deve ser organizada para alcançar o melhor desfecho possível da gravidez. A saúde, física e emocional, da mãe não deve ser subjugada à do feto; ao contrário, a otimização do par mãe–bebê é a chave para alcançar o melhor desfecho possível.

J. No plano internacional, um interessante estudo em Uganda (HIVNET 012) ofereceu uma dose única de nevirapina às mulheres infectadas pelo HIV em trabalho de parto, seguida por uma dose única de nevirapina aos recém-nascidos com 3 dias de vida. Cerca de 10% dos neonatos já haviam sido infectados pelo HIV *in utero*; contudo, a taxa de transmissão perinatal diminuiu sobremodo no braço da nevirapina. Verificou-se que a nevirapina atravessa a placenta facilmente, e com o esquema de duas doses para o par mãe–bebê, o nível de nevirapina no sangue neonatal está acima do nível necessário para reduzir a carga viral de HIV por pelo menos uma semana. Aos 18 meses de idade, a mortalidade infantil no grupo tratado com nevirapina foi igual à do outro grupo, mais provavelmente devido à transmissão do HIV durante o aleitamento materno, que era essencialmente universal. A implementação do esquema de nevirapina em duas doses está ocorrendo nos países em desenvolvimento, bem como estudos que visam prevenir a transmissão do HIV no leite materno. Dados da Tailândia mostraram uma taxa de transmissão de 2% através de uma combinação de zidovudina, segundo o protocolo 076, e nevirapina, segundo o estudo HIVNET 012, juntamente com alimentação exclusiva com mamadeira. A lavagem do canal de parto com um agente virostático tem sido decepcionante até o presente. Estudos recentes incluem a imunidade ativa com vacinas contra a glicoproteína de superfície do HIV (gp120), de maneira similar ao modelo da hepatite B. Espera-se que combinações dessas abordagens ou novas modalidades sejam capazes de reduzir no mundo inteiro a transmissão do HIV materno para recém-nascidos de mães com qualquer contagem de $CD4^+$, independentemente da disponibilidade de anti-retrovirais ou do aleitamento materno.

A educação exerce um papel importante na prevenção da propagação da infecção por HIV. A informação do público sobre os comportamentos de alto risco, como o uso de drogas intravenosas e o contato sexual desprotegido, é crucial para deter essa epidemia. O profissional de saúde deve tirar vantagem de todo contato com pacientes para oferecer orientação preventiva. A eliminação de temores injustificados acerca do contato casual com indivíduos infectados pelo HIV também está dentro do campo de ação dos profissionais de saúde.

K. HIV e o profissional de saúde. A transmissão do HIV de pacientes para profissionais de saúde é muito incomum, bem como a transmissão de profissionais de saúde para pacientes. O maior risco de transmissão é por inoculação parenteral de sangue infectado durante picadas de agulha inadvertidas ou acidentes com instrumentos cortantes contaminados. A fim de minorar o risco de transmissão do HIV, recomendam-se precauções universais em todos os ambientes hospitalares. Deve-se dar ênfase especial em medicina perinatal/neonatal à exclusão do contato com sangue e secreções sanguinolentas na sala de parto através do uso de aventais, luvas e proteção ocular (de preferência óculos com protetores laterais). O mecônio e o con-

teúdo gástrico jamais devem ser aspirados pela boca; dispõe-se de adaptadores especiais para aspiração de mecônio e cateteres que podem ser ligados ao aspirador fixado na parede. Particularmente preocupante no berçário é o ato de reencapar agulhas após coleta de sangue de cateteres umbilicais. Se for necessário reencapá-las, é melhor utilizar dispositivos fixadores da capa para evitar perfurações com agulhas. Ademais, as seringas não devem ser percutidas nem "batidas" para remover ar durante a coleta de amostras para gasometria arterial. Estabeleceram-se diretrizes específicas para o reconhecimento e tratamento das exposições ocupacionais ao HIV. Os tipos de exposições incluem lesões percutâneas (picadas de agulhas, cortes com instrumentos afiados), contato de mucosas e contato cutâneo (particularmente da pele com cortes, escoriações ou dermatite ou exposição prolongada ou de uma grande área) com tecidos ou líquidos corporais potencialmente infecciosos. As diretrizes recomendam procedimentos para testes sorológicos no profissional e no paciente. O uso de zidovudina para profilaxia pós-exposição também é descrito. Recomenda-se a revisão dessas diretrizes a todos os indivíduos sob risco de exposição ocupacional ao HIV. O risco médio de contrair HIV por episódio de exposição percutânea a sangue infectado pelo HIV é estimado em aproximadamente 0,3%. Não se sabe se a zidovudina pós-exposição é capaz de reduzir esse risco.

XII. HEPATITE. A hepatite viral aguda é definida pelos seguintes critérios clínicos: (i) sintomas compatíveis com hepatite viral, (ii) elevação dos níveis séricos de aminotransferases para > 2,5 vezes o limite superior do normal e (iii) ausência de outras causas de doença hepática. Pelo menos cinco agentes foram identificados como causas de hepatite viral: o vírus da hepatite A (HAV) não tem transmissão vertical e não será descrito aqui; vírus da hepatite B (HBV); vírus da hepatite D (HDV); vírus da hepatite C (HCV) (vírus da hepatite não-A, não-B [NANB] pós-transfusão); e vírus da hepatite E (HEV) (vírus da hepatite NANB entérico, epidêmico). O HDV, também chamado de *agente delta*, é um vírus defectivo que requer co-infecção ou infecção secundária com o HBV. O HDV é revestido com antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg). Anticorpos específicos anti-HDV são detectáveis nos indivíduos infectados, mas não existe uma intervenção conhecida para prevenir a infecção em indivíduos HBsAg-positivos expostos. No recém-nascido, o tratamento visando à prevenção da infecção por HBV também deve prevenir a infecção por HDV, uma vez que a co-infecção é essencial.

A. HBV (perinatal e congênito). Esse vírus de DNA é uma das causas mais comuns de hepatite aguda e crônica no mundo inteiro. Em populações endêmicas, o estado de portador é freqüente, e a transmissão perinatal é um evento comum. O risco de infecção crônica é inversamente proporcional à idade, com taxa de estado de portador de 90% após a infecção no período neonatal. A incidência geral de infecções por HBV nos Estados Unidos é relativamente baixa, mas ainda substancial. Há estimativas de cerca de 300.000 infecções por ano, com 250 mortes por doença fulminante. Até 1 milhão de indivíduos são portadores crônicos, 25% dos quais apresentam hepatite crônica ativa. Os pacientes com hepatite crônica ativa correm risco mais alto de ter cirrose e carcinoma hepatocelular, e cerca de 5.000 desses pacientes morrem a cada ano devido a complicações hepáticas relacionadas com o HBV (principalmente cirrose). O período de incubação da infecção por HBV é de aproximadamente 120 dias (faixa, 45–160 dias). A transmissão ocorre pela via percutânea ou permucosa através de sangue ou líquidos corporais infectados. Os sintomas incluem anorexia, mal-estar, náusea, vômitos, dor abdominal e icterícia.

1. Os **grupos de alto risco para infecção por HBV** nos Estados Unidos incluem:
   a. **Pessoas nascidas em áreas endêmicas.** Nativos do Alaska, ilhéus do Pacífico e nativos da China, Sudeste Asiático, maior parte da África, partes do Oriente Médio e bacia amazônica; descendentes de indivíduos de áreas endêmicas.
   b. **Pessoas com comportamento de alto risco.** Homossexuais masculinos, usuários de drogas intravenosas e indivíduos com múltiplos parceiros sexuais.
   c. **Contatos íntimos de pessoas infectadas pelo HBV** (parceiros sexuais, familiares).
   d. **Determinadas populações de pacientes,** particularmente aqueles tratados com múltiplas transfusões de sangue ou hemoderivados.
   e. **Determinados grupos profissionais,** incluindo profissionais de saúde.
2. **Diagnóstico.** Firma-se o diagnóstico através de testes sorológicos e pela detecção de antígenos virais. Os testes são os seguintes:
   a. **Determinação do HBsAg.** Geralmente encontrado 1 a 2 meses após a exposição e dura um período de tempo variável.
   b. **Anticorpos contra o antígeno de superfície da HB (anti-HBs).** Aparecem após a resolução da infecção ou imunização e conferem imunidade duradoura.
   c. **Anticorpos contra o antígeno do cerne da HB (anti-HBc).** Presentes em todas as infecções por HBV e duram um período de tempo indefinido.
   d. **IgM anti-HBc.** Aparece no início da infecção, é detectável por 4 a 6 meses após a infecção e é um bom marcador de infecção aguda ou recente.
   e. **Antígeno e da HB (HbeAg).** Presente nas infecções agudas e crônicas e correlaciona-se com a replicação viral e infecciosidade alta.
   f. **Anticorpos contra o antígeno e da HB (anti-HBe).** Surgem com a resolução da replicação viral e correlacionam-se com redução da infecciosidade.

   A infecciosidade correlaciona-se melhor com positividade do HbeAg, mas todo paciente HBsAg-positivo é potencialmente infeccioso. A infecção aguda é diagnosticada pela presença de

sintomas clínicos e HBsAg ou IgM anti-HBc positiva. O estado de portador crônico é definido pela presença de HBsAg em duas ocasiões, com intervalo de 6 meses, ou pela presença de HBsAg sem IgM anti-HBc.

3. **Prevenção.** Acredita-se que a transmissão do HBV de mães infectadas para seus recém-nascidos decorra principalmente da exposição ao sangue materno no momento do parto. A transferência transplacentária parece ocorrer em Taiwan, mas não foi observada em outras regiões do mundo, incluindo os Estados Unidos. Em Taiwan, existe uma alta taxa de portador crônico que pode estar relacionada com a transferência transplacentária observada naquele país. Quando a infecção materna aguda por HBV ocorre durante o primeiro e segundo trimestres da gestação, o risco para os recém-nascidos geralmente é baixo, porque a antigenemia costuma estar resolvida a termo e o anti-HBs está presente. Contudo, a infecção materna aguda por HBV durante o fim da gravidez ou próximo ao momento do parto leva a uma taxa de transmissão de 50 a 75%. As mulheres com cargas virais de HBV mais altas também são potencialmente mais propensas a transmitir o HBV a seus neonatos. O tratamento com lamivudina, tenofovir ou adefovir ou etanercept pode ser sugerido por especialistas em doenças infecciosas a fim de reduzir a possibilidade de transmissão.

A principal estratégia de prevenção da doença neonatal devida ao HBV tem sido o uso da imunoprofilaxia para recém-nascidos sob alto risco de infecção. A vacinação desses neonatos também é uma parte importante da prevenção perinatal, além de proteger contra a exposição pós-natal. A imunização de recém-nascidos reduziu eficazmente o risco de infecção por HBV crônica em Taiwan. A imunização universal de neonatos promete ser uma das melhores opções para controle da doença nos Estados Unidos, e atualmente é recomendada a todos os recém-nascidos de mães HBsAg-negativas. Devem-se fornecer três doses antes da idade de 18 meses. As populações de alto risco, como os nativos do Alaska, ilhéus do Pacífico e recém-nascidos de mães imigrantes de áreas endêmicas para o HBV devem receber a série de três doses até a idade de 6 a 9 meses. O esquema recomendado é iniciado durante o período neonatal; a segunda dose é ministrada 1 a 2 meses depois; e a terceira dose, na idade de 6 meses para lactentes de mães HBsAg-positivas ou estado desconhecido, e entre 6 e 18 meses para lactentes de mães HBsAg-negativas. O recém-nascido pré-termo de uma mãe HBsAg-positiva deve começar a receber a série de imunizações e ser tratado imediatamente com imunoglobulina anti-hepatite B (IGHB) (veja o Quadro 23A.2). Por favor, consulte no Red Book, Relatório do Comitê de Doenças Infecciosas, da Academia Americana de Pediatria, as doses segundo a idade gestacional e o peso ao nascer. Outros métodos de controle da doença foram considerados e incluem o parto cesáreo. Em um estudo em Taiwan, o parto cesáreo juntamente com imunização materna reduziu sobremodo a incidência de HBV adquirido no período perinatal de mães altamente infecciosas. Tais resultados são promissores e podem oferecer uma terapia adjuvante em potencial para as situações de risco muito alto (p. ex., mulheres HBsAg/HBeAg-positivas). Atualmente, não existem recomendações específicas acerca da via do parto.

Recomenda-se a triagem do HBsAg a todas as mulheres grávidas. A triagem deve ser realizada no início da gestação. Se o teste for negativo, nenhuma avaliação adicional é recomendada, a menos que haja história de exposição em potencial. Quando existe alguma preocupação com um possível contato infeccioso, desenvolvimento de hepatite aguda ou comportamento de alto risco em uma mulher não imunizada, deve-se repetir o teste. Todos os recém-nascidos de mães HBsAg-positivas devem receber IGHB além da vacina anti-hepatite B recombinante. A primeira imunização e a IGHB são fornecidas nas primeiras 12 horas de vida, e a vacina é repetida ao 1 e 6 meses de idade. Se a mãe for imigrante de uma área endêmica, também deve-se fornecer IGHB, exceto se for comprovado que ela é HBsAg-negativa.

A transmissão pós-natal do HBV pela via fecal-oral provavelmente ocorre, mas o risco parece ser baixo. Não obstante, essa possibilidade fortalece o apoio à necessidade de imunização dos recém-nascidos

QUADRO 23A.2 Doses das Vacinas Anti-hepatite B em Recém-nascidos*

	Imunização ativa: uma das duas		
	Recombivax HB Merck	Engerix-B SmithKline Beecham	Imunização passiva IGHB
Recém-nascidos de mães HBsAg-negativas	5 μg (0,5 mL)	10 μg (0,5 mL)	–
Recém-nascidos de mães HBsAg-positivas	5 μg (0,5 mL)	10 μg (0,5 mL)	0,5 mL

IGHB = imunoglobulina anti-hepatite B; HBsAg = antígeno de superfície da hepatite B.
*Os dois esquemas vacinais utilizam três doses.

de mães HBsAg-positivas. Outra via em potencial de infecção é através do leite materno. Esse modo de transmissão parece ser muito incomum nos países desenvolvidos; não houve aumento documentado do risco de transmissão do HBV por mães nutrizes que sejam HBsAg-positivas. Isso é verdade, embora o HBsAg seja detectável no leite materno. As recomendações acerca do aleitamento materno nos países desenvolvidos devem ser individualizadas, de acordo com a intensidade do desejo de amamentar da mãe. O risco decerto é desprezível nos lactentes que receberam IGHB e vacina anti-hepatite.

4. **Prevenção da propagação hospitalar.** Os recém-nascidos HBsAg-positivos encerram um risco nítido de propagação hospitalar no berçário. Para minorar esse risco, os funcionários do berçário devem ser alertados para usar luvas e aventais ao cuidar de neonatos infectados. Obviamente, as precauções universais atuais devem ser observadas em todos os berçários, portanto o risco de exposição a sangue e secreções corporais já deve estar minimizado. A imunização dos profissionais de saúde também é fortemente recomendada, mas, caso ocorra exposição de uma pessoa não imunizada, deve-se coletar amostra sanguínea para testes sorológicos da hepatite e administrar IGHB tão logo possível, a menos que o indivíduo sabidamente seja anti-HBs-positivo. Essa diretriz aplica-se aos profissionais que têm contato estreito sem precauções apropriadas, bem como àqueles expostos por via parenteral (p. ex., através de agulha contaminada).

B. **HCV (perinatal e congênito).** O vírus da hepatite C é o agente responsável pela maioria dos casos de hepatite NANB em receptores de transfusões ou transplantes de órgãos, e é um vírus de RNA de filamento único da família Flavivírus.

1. **Epidemiologia.** Pelo menos cinco subtipos do HCV foram caracterizados com base na heterogeneidade da seqüência do genoma viral. O HCV é encontrado no mundo inteiro, e subtipos diferentes foram identificados na mesma região geográfica. O subtipo 1 é o mais comum nos Estados Unidos e encerra pior prognóstico que os demais subtipos.
   a. **Transmissão horizontal.** O uso de drogas injetáveis atualmente é o comportamento de risco mais comum para a infecção. Além dos usuários de drogas intravenosas e dos receptores de transfusão, os pacientes de diálise e os parceiros sexuais de pessoas infectadas pelo HCV também podem ser infectados, mas 50% das pessoas identificadas são incapazes de definir um fator de risco.
   b. **Transmissão vertical.** A taxa global de transmissão é de aproximadamente 5% das mulheres sabidamente infectadas pela hepatite C para seus neonatos. A taxa de transmissão talvez seja bem mais alta e pode aproximar-se de 70% quando a mulher grávida tem carga viral alta, avaliada por PCR semiquantitativa. O HCV é transmitido com maior freqüência se a mãe também estiver infectada pelo HIV, mas isso não foi avaliado em mulheres com carga viral de HIV controlada e carga viral de HCV semiquantitativa mais baixa. O modo de transmissão também é desconhecido. A detecção do HCV por PCR para RNA no sangue do cordão umbilical sugere que, pelo menos em alguns casos, ocorre transmissão *in utero*. Há também um relato de caso de um recém-nascido que foi infectado com uma cepa de HCV diferente de todas as cepas maternas no momento do parto, sugerindo transmissão *in utero*. Por outro lado, os neonatos PCR-negativos ao nascimento podem apresentar PCR positiva mais tarde na lactância, sugerindo infecção perinatal. Um estudo verificou que 50% das amostras vaginais coletadas com 30 semanas de gestação de mães HCV-positivas continham o HCV, sugerindo a possibilidade de infecção por passagem através do canal de parto. O risco em potencial do aleitamento materno não está bem definido. O HCV foi detectado no leite materno por PCR, mas as taxas de transmissão vertical em lactentes alimentados ao seio e com mamadeira são similares. Os Centers for Disease Control and Prevention declaram atualmente que a infecção materna por HCV não é uma contra-indicação ao aleitamento materno. A decisão de amamentar deve ser discutida com a mãe de maneira individual.

2. **Manifestações clínicas.** O HCV responde por 20 a 40% das hepatites virais nos Estados Unidos. O período de incubação é de 40 a 90 dias após a exposição, e as manifestações muitas vezes se apresentam de maneira insidiosa. Os níveis séricos de transaminases podem flutuar ou permanecer cronicamente elevados por até 1 ano. A doença crônica pode resultar em até 60% das infecção por HCV adquiridas na comunidade. A cirrose ocorre em até 20% dos casos de doença crônica, mas pode ser menos provável em pacientes pediátricos.

3. **Diagnóstico.** O teste ELISA detecta anticorpos contra três proteínas (c100-3, c22-3 e c33c) que são componentes do HCV. Esse teste pode detectar a infecção a partir de 2 semanas após a exposição. Outro teste sorológico com sensibilidade ainda maior é o ensaio radioimmunoblot, que detecta anticorpos contra os três antígenos detectados pelo ELISA e um quarto antígeno, 5–5-1. Os recém-nascidos de mães infectadas pelo HCV mostram evidências de aquisição passiva dos anticorpos maternos; portanto, para definir a infecção no recém-nascido, deve-se realizar PCR para RNA, que detecta o próprio genoma viral. Esse teste detecta viremia dentro de 1 semana da infecção em adultos. Cerca de 70% das amostras com anticorpos detectáveis também têm PCR positiva em adultos. Essa é uma situação curiosa, pois a resposta sorológica não confere proteção adequada. As pessoas cuja infecção aguda se resolveu voltam a ter títulos de anticorpos negativos. Os recém-nascidos de mães sabidamente soropositivas devem ser testados para anticorpos anti-HCV e RNA do HCV por PCR ao 1 ano de idade, e possivelmente por PCR para RNA em idade menor a fim de determinar quais lactentes deverão ser acompanhados mais estreitamente.

Se ambos os testes forem negativos, o lactente provavelmente não está infectado; se a PCR for negativa, mas o título de anticorpos positivo, o lactente deve ser reexaminado aos 18 meses.

4. **Tratamento.** Os estudos clínicos sugerem que as pessoas sintomáticas com infecção por HCV crônica podem se beneficiar do tratamento com interferon α e ribavirina, fornecidos por até um ano. Os efeitos colaterais do tratamento incluem febre e mialgias, e é preciso ponderar a relação risco/benefício cautelosamente.
5. **Prevenção.** Os hemoderivados são submetidos à triagem de anticorpos anti-HCV. A presença de anticorpos provavelmente também indica a presença do vírus, assim a unidade é descartada se for positiva para anticorpos. Antes da triagem dos hemoderivados e do reconhecimento de que a viremia freqüentemente acompanhava a positividade de anticorpos, alguns recomendavam o uso de imunoglobulina para profilaxia em indivíduos expostos ao HCV. Esse conceito fora aplicado ao recém-nascido da mãe infectada pelo HCV. *Não* existe benefício em fornecer imunoglobulina ao recém-nascido exposto ou a uma pessoa que sofreu picada de agulha, uma vez que os produtos contendo anticorpos são excluídos do lote.

C. **HEV.** O vírus da hepatite NANB transmitido por via entérica (HEV) é um vírus de RNA de filamento único que se assemelha a um calicivírus. Propaga-se principalmente por suprimentos de água contaminados com fezes. Epidemias foram documentadas em partes da Ásia, da África e do México, e os mariscos foram implicados como fontes de infecção. A incubação é de 15 a 60 dias. O quadro clínico em indivíduos infectados é semelhante ao da infecção por HAV, com febre, mal-estar, icterícia, dor abdominal e artralgia. A infecção por HEV encerra taxa de mortalidade incomumente alta em mulheres grávidas. O tratamento é de apoio. A eficácia da profilaxia com imunoglobulina contra essa forma de hepatite é desconhecida, mas como a infecção não é endêmica nos Estados Unidos, as preparações comerciais lá disponíveis não devem ser proveitosas.

D. **Vírus da hepatite G (HGV).** O HGV é um vírus de RNA de filamento único da família Flaviviridae que compartilha homologia de 27% com o HCV. Está presente no mundo inteiro e é encontrado em cerca de 1,5% dos doadores de sangue nos Estados Unidos. A co-infecção por HBV ou HCV pode chegar a 20%, sugerindo vias comuns de transmissão, como a transfusão ou o transplante de órgão. A transmissão transplacentária provavelmente é rara, e pode estar associada a cargas virais maternas mais altas. O HGV é diagnosticado por PCR para RNA em situações de pesquisa, e atualmente não existe tratamento ou profilaxia.

XIII. **VÍRUS VARICELA-ZOSTER ([V-ZV]: CONGÊNITO OU PERINATAL).** O agente causal da varicela (catapora) é um vírus de DNA, membro da família dos herpesvírus. O mesmo agente é responsável pelo herpes-zoster (cobreiro); assim, é chamado de V-ZV. A varicela resulta da infecção primária por V-ZV, depois da qual o vírus pode permanecer latente nos gânglios nervosos sensitivos. O herpes-zoster resulta de reativação do vírus latente em idade maior ou se o hospedeiro tornar-se imunossuprimido.

A. **Epidemiologia.** Antes do advento da vacina antivaricela, havia aproximadamente 3 milhões de casos de varicela por ano nos Estados Unidos, e as crianças escolares eram as principais acometidas. A maioria dos adultos possui anticorpos anti-V-ZV, indicando infecção prévia, mesmo quando se acredita não haver história de varicela. Ocorre que a varicela é um evento incomum na gravidez. A incidência precisa de varicela gestacional é desconhecida, mas com certeza menor do que antes do uso difuso da vacina. As recomendações são pela imunização de adultos não-imunes que estejam sob alto risco de infecção, exceto as mulheres grávidas. Porém, o herpes-zoster é uma doença principalmente de adultos. A incidência de herpes-zoster na gravidez também é desconhecida, mas provavelmente também é incomum. O risco global da síndrome de varicela congênita após infecção materna no primeiro trimestre é de 2%, nas primeiras 12 semanas é de 0,4% e de 13 a 20 semanas é de 2%. A síndrome ocorre primariamente no contexto da varicela gestacional, mas pode suceder o herpes-zoster materno. Parece que o principal modo de transmissão do V-ZV é através de gotículas respiratórias de pacientes com varicela. Também pode ocorrer propagação através do contato com lesões vesiculosas. Tipicamente, os indivíduos com varicela são contagiosos desde 1 a 2 dias antes até 5 dias depois do início do exantema. Por convenção, considera-se que um paciente deixa de ser contagioso quando todas as lesões vesiculosas secaram e formaram crostas. O período de incubação da doença primária estende-se de 10 a 21 dias, e a maioria das infecções ocorre entre 13 e 17 dias. A transferência transplacentária de V-ZV pode acontecer, supostamente devido a viremia materna, mas a freqüência desse evento é ignorada.

A varicela ocorre em aproximadamente 25% dos recém-nascidos de mães que manifestaram a varicela no período periparto. O início da doença geralmente se dá 13 a 15 dias após o início do exantema materno. Quando o exantema aparece no neonato nos primeiros 10 dias de vida, supõe-se que resulte de transmissão *in utero*. O risco mais alto de doença grave é visto quando a varicela materna ocorre entre 5 dias antes e 2 dias após o parto. Nestes casos, há tempo insuficiente para o feto adquirir anticorpos anti-V-ZV por via transplacentária. Os sintomas em geral começam 5 a 10 dias após o nascimento, e a mortalidade esperada é de cerca de 30%.

Quando a transmissão *in utero* do V-ZV ocorre antes do período periparto, não há impacto clínico óbvio na maioria dos fetos; contudo, a síndrome de varicela congênita pode ocorrer.

B. **Manifestações clínicas**

1. **Síndrome de varicela congênita.** Há uma forte associação entre varicela gestacional e um espectro de defeitos congênitos, que constituem uma síndrome singular. Os achados típicos incluem lesões cutâneas, defeitos oculares, anormalidades do SNC, CIUR e morte precoce. A síndrome ocorre mais comumente quando a infecção materna por V-ZV ocorre entre 7 e 20 semanas de gestação.

2. **Herpes-zoster.** O herpes-zoster é incomum em lactentes, mas pode advir de infecção fetal *in utero* por V-ZV. De modo semelhante, as crianças que manifestam herpes-zoster mas não têm história de varicela provavelmente adquiriram o V-ZV *in utero*. O herpes-zoster na infância costuma ser autolimitado, e indica-se apenas terapia sintomática nas crianças de resto sadias.
3. **Varicela pós-natal.** A varicela adquirida no período neonatal em conseqüência da exposição pós-natal geralmente é uma doença leve. Raramente, ocorre doença disseminada grave em recém-nascidos expostos logo após o nascimento. Nesses casos, o tratamento com aciclovir pode ser benéfico. O vírus da varicela foi detectada no leite materno por PCR; portanto, talvez seja prudente adiar o aleitamento materno pelo menos durante o período de tempo em que a mãe está virêmica e/ou infecciosa.

C. Diagnóstico. Os neonatos com varicela congênita resultante de infecção *in utero* ocorrida antes do período periparto não excretam o vírus, e a determinação dos anticorpos anti-V-ZV freqüentemente gera confusão. Portanto, o diagnóstico é definido com base nos achados clínicos e na história materna. Na doença neonatal, a presença de um exantema vesiculoso típico e a história materna de varicela periparto ou exposição pós-natal são suficientes para definir o diagnóstico. A confirmação laboratorial é possível por (i) cultura do líquido vesicular, embora a sensibilidade desse método não seja ideal porque o vírus é bastante lábil; (ii) demonstração de quadruplicação do título de anticorpos anti-V-ZV por ensaio de imunofluorescência para o antígeno de membrana (FAMA) ou por ELISA. O antígeno também é detectável em células extraídas da base de uma vesícula por detecção com anticorpos de imunofluorescência. O último teste é sensível, específico e rápido e deve ser o método preferido de diagnóstico quando vesículas estão presentes.

D. Tratamento. Os neonatos com infecção congênita, resultante da transmissão *in utero* antes do período periparto, não devem ter doença viral ativa, assim a terapia antiviral não é indicada. Contudo, aqueles com varicela perinatal adquirida por infecção materna próximo ao momento do parto estão sob risco de doença grave. Nesse contexto, geralmente recomenda-se tratamento com aciclovir. Não há dados disponíveis sobre a dose de aciclovir mais eficaz e segura no tratamento da varicela neonatal, mas mostrou-se toxicidade mínima com a administração de 60 mg/kg dividida 8/8 h para o tratamento da infecção por HSV neonatal.

Atualmente, não existe imunoterapia estabelecida para o tratamento das infecções por V-ZV, mas a imunoglobulina antivaricela-zoster (IGVZ) pode ter valor profilático. Quando administrada dentro de 72 horas após a exposição, a IGVZ é eficaz na prevenção ou atenuação da infecção por V-ZV. A dose para recém-nascidos é 125 unidades por via intramuscular.

E. Prevenção

1. A **vacinação** de mulheres que não são imunes à varicela deve reduzir a incidência de varicela congênita e perinatal. As mulheres não devem receber a vacina se estiverem grávidas ou dentro de 3 meses antes da gravidez. Se isso ocorrer inadvertidamente, as mulheres devem ser inscritas no Cadastro Nacional. Ademais, também deve-se considerar o aciclovir para as mulheres soronegativas expostas à varicela durante a gravidez, começando 7 a 9 dias após a exposição e continuando por 7 dias. As mulheres que adquirem a varicela primária durante a gestação devem ser tratadas com aciclovir a fim de proteger sua saúde e prevenir a infecção fetal.
2. **Tratamento da varicela no berçário.** O risco de propagação horizontal da varicela após exposição no berçário parece ser baixo, possivelmente devido a uma combinação de fatores, incluindo (i) proteção passiva conferida por anticorpos transplacentários em recém-nascidos de mães imunes à varicela; (ii) exposição breve com ausência de contato íntimo. No entanto, surtos ocorrem em berçários, portanto devem-se tomar medidas para minorar o risco de propagação hospitalar. O neonato infectado deve ser isolado em ambiente separado, e os visitantes e cuidadores devem ser limitados a indivíduos com história de varicela. Cada pessoa que entrar na sala de isolamento deve usar um avental novo e aplicar boa técnica de lavagem das mãos. A roupa de cama e outros materiais devem ser guardados em sacos e esterilizados. Administra-se IGVZ a todos os outros neonatos expostos, mas pode-se não fornecê-la a recém-nascidos a termo de mães com história de varicela. Os neonatos com < 28 semanas de gestação devem receber IGVZ pós-exposição independentemente do estado materno. Os profissionais expostos sem história de varicela devem pesquisar anticorpos anti-V-ZV, e a assistência de pacientes por esses indivíduos deve ser restrita segundo as normas descritas a seguir.

   No berçário regular, todos os neonatos expostos receberão alta para o lar antes de se tornarem infecciosos. Às vezes, um neonato exposto precisa permanecer no berçário por > 8 dias, e nessa circunstância o isolamento é necessário. Na unidade de terapia intensiva neonatal, os neonatos expostos geralmente são separados em coortes e isolados das novas internações dentro de 8 dias de exposição. Se houver exposição antenatal dentro de 21 dias da hospitalização para uma mãe sem história de varicela, a mãe e o recém-nascido devem receber alta hospitalar tão logo possível. Se a exposição adveio de um contato domiciliar com doença atual, deve-se administrar IGVZ à mãe e ao neonato antes da alta. Se a exposição tiver ocorrido 6 dias ou menos antes da internação e a mãe receber alta dentro de 48 horas, nenhuma medida adicional é necessária. Do contrário, as mães hospitalizadas entre 8 e 21 dias após a exposição devem ser mantidas em isolamento do berçário e de outras pacientes.

   Os profissionais sem história de varicela devem ser afastados do contato com uma mãe potencialmente infecciosa. Se um daqueles indivíduos for exposto inadvertidamente, deve-se realizar teste sorológico (FAMA ou ELISA) para determinar a suscetibilidade, e evitar contato adicional até que a imu-

nidade seja demonstrada. Se a mãe sob risco de infecção não manifestar varicela 48 horas após a exposição do funcionário, nenhuma medida adicional é necessária. De outro modo, se um funcionário suscetível for exposto a qualquer indivíduo com lesões ativas de varicela ou se nele o exantema da varicela aparecer dentro de 48 horas após a exposição, o contato com quaisquer pacientes deve ser restrito para aquele funcionário do 8.º ao 21.º dia após a exposição. Os funcionários sem história de varicela devem realizar testes sorológicos e, se não forem imunes, ser vacinados.

Para as mães cuja varicela ocorreu nos últimos 21 dias antes do parto, se tiver havido resolução do estágio infeccioso antes da hospitalização, o isolamento materno é desnecessário. O recém-nascido deve ser isolado de outros neonatos (alojamento conjunto com a mãe). Se a mãe tiver lesões ativas de varicela à hospitalização, isola-se a mãe e administra-se IGVZ (125 unidades por via intramuscular) ao neonato se a doença materna tiver começado < 5 dias antes do parto ou dentro de 2 dias após o parto (a eficácia não é 100%, mas pode-se considerar também o aciclovir). O neonato deve ser isolado da mãe até que ela não seja mais infecciosa. Se outros neonatos forem expostos, pode-se administrar IGVZ; esses neonatos podem precisar de isolamento se ainda estiverem hospitalizados no 8.º dia após a exposição.

XIV. ENTEROVÍRUS (CONGÊNITOS). Os enterovírus são vírus de RNA pertencentes à família Picornaviridae. Classificam-se em quatro grupos principais: coxsackievírus do grupo A, coxsackievírus do grupo B, echovírus e poliovírus. Os quatro grupos causam doenças no recém-nascido. As infecções ocorrem no ano todo, com incidência máxima entre julho e novembro nos Estados Unidos. Os vírus são excretados através dos tratos respiratório superior e gastrintestinal. Na maioria das crianças e adultos, as infecções são assintomáticas ou produzem uma doença febril inespecífica.

A. Epidemiologia. A maioria das infecções em recém-nascidos é causada por coxsackievírus B e echovírus. O modo de transmissão parece ser principalmente transplacentário, porém é menos bem compreendido para os echovírus. As manifestações clínicas são vistas mais comumente com a transmissão no período perinatal.

B. Manifestações clínicas. Os sintomas no recém-nascido muitas vezes aparecem na primeira semana de vida. As apresentações clínicas variam desde uma doença febril inespecífica leve à doença grave ameaçadora à vida. Existem três apresentações clínicas principais em neonatos com infecções enterovirais. Cerca de 50% têm meningoencefalite, 25% têm miocardite e 25%, uma doença semelhante a sepse. A mortalidade (cerca de 10%) é menor no grupo da meningoencefalite. Na miocardite, a mortalidade é de aproximadamente 50%. A mortalidade da doença semelhante a sepse é essencialmente de 100%. A maioria (70%) das infecções enterovirais graves em neonatos é causada pelo echovírus 11.

C. Diagnóstico. A principal tarefa diante das infecções enterovirais sintomáticas é diferenciar entre sepse e meningite virais e bacterianas. Em quase todos os casos, o tratamento presuntivo de uma possível doença bacteriana deve ser instituído. A obtenção de história cuidadosa de doença viral materna recente, bem como de outros familiares, particularmente irmãos pequenos, e sobretudo durante os meses de verão e outono, pode ser útil. O principal recurso laboratorial de diagnóstico geralmente disponível é a cultura viral ou PCR. Devem-se coletar material para culturas da nasofaringe, orofaringe, fezes, sangue, urina e LCR, e para PCR de sangue, urina, fezes ou LCR. Em geral, as evidências de crescimento viral são detectadas dentro de 1 semana, mas um tempo mais longo é necessário em alguns casos.

D. Tratamento. Em geral, o tratamento da doença enteroviral sintomática no recém-nascido baseia-se em medidas de apoio. Não existem agentes antivirais aprovados que sejam eficazes contra os enterovírus. Contudo, a proteção contra doença neonatal grave parece correlacionar-se com a presença de anticorpos específicos de origem transplacentária. Ademais, a administração de imunoglobulina sérica parece ser benéfica em pacientes com gamaglobulinemia que tenham infecção enteroviral crônica. Dadas essas observações, recomendou-se a administração de imunoglobulina sérica em altas doses a recém-nascidos com infecções por enterovírus graves e ameaçadoras à vida. Também pode ser benéfica para adiar o momento do parto se houver suspeita de infecção enteroviral materna aguda, desde que não haja contra-indicações maternas ou fetais. A apresentação clínica em neonatos com uma síndrome semelhante à sepse freqüentemente evolui para choque, hepatite fulminante com necrose hepatocelular e CIVD. Essa expectativa exige monitoração estreita com intervenções precoces diante de quaisquer sinais de instabilidade cardiovascular e coagulopatia. Nos estágios iniciais do tratamento, indica-se antibioticoterapia de amplo espectro devido à possibilidade de sepse bacteriana. Depois, com o reconhecimento da doença viral progressiva, alguma forma de profilaxia com antibiótico para suprimir a flora intestinal pode ser útil. Recomendou-se a neomicina (25 mg/kg 6/6 h). Drogas destinadas a impedir a fixação do enterovírus à célula do hospedeiro (p. ex., pleconaril) estão sob investigação, mas ainda não estão disponíveis.

XV. RUBÉOLA (CONGÊNITA). Este vírus de RNA específico de seres humanos é um membro da família dos Togavírus. Causa infecção leve e autolimitada em crianças e adultos suscetíveis, mas seus efeitos no feto podem ser devastadores.

A. Epidemiologia. Antes do início da imunização difusa em 1969, a rubéola era uma doença comum da infância: 85% da população era imune ao final da adolescência e cerca de 100% aos 35 a 40 anos de idade. Epidemias ocorriam a cada 6 a 9 anos, com pandemias surgindo de um ciclo maior e mais variável. Durante uma pandemia, as mulheres suscetíveis corriam risco significativo de exposição à rubéola, resultando em alto número de infecções fetais. Uma epidemia mundial de 1963 a 1965 respondeu por um total estimado de 11.000 mortes fetais e 20.000 casos da síndrome de rubéola congênita (SRC). A imunização infantil reduziu

abruptamente o número de casos de rubéola nos Estados Unidos. De fato, alguns estados norte-americanos removeram a triagem sorológica da rubéola das recomendações de exames de diagnóstico pré-natais básicos porque os pouquíssimos casos de SRC nos últimos anos provieram de mulheres imigrantes não imunizadas. O risco relativo de transmissão fetal e o desenvolvimento da SRC como uma função da idade gestacional foram estudados. Quando a infecção materna ocorreu nas primeiras 12 semanas de gestação, a taxa de infecção fetal foi de 81%. A taxa caiu para 54% na infecção entre 13 e 16 semanas, 36% entre 17 e 22 semanas e 30% entre 23 e 30 semanas. Durante as últimas 10 semanas da gestação, a taxa de infecção fetal subiu de novo: 60% para 31 a 36 semanas e 100% para 36 semanas em diante. A infecção fetal pode ocorrer em qualquer momento durante a gravidez, mas a infecção no início da gestação pode acarretar anomalias em múltiplos órgãos. Quando a transmissão materno-fetal ocorreu durante as primeiras 10 semanas de gestação, 100% dos fetos infectados tinham defeitos cardíacos e surdez. Encontrou-se surdez em um terço dos fetos infectados entre 13 e 16 semanas, mas não havia nenhuma anormalidade quando a infecção fetal ocorreu após a 20.ª semana. Há também relatos de casos de transmissão vertical com reinfecção materna.

B. Manifestações clínicas. Classicamente, a SRC caracteriza-se pela constelação de cataratas, perda auditiva neurossensorial e cardiopatia congênita. Os defeitos cardíacos mais comuns são persistência do canal arterial e estenose da artéria pulmonar. As manifestações precoces comuns da SRC são CIUR, retinopatia, microftalmia, meningoencefalite, anormalidades eletroencefalográficas, hipotonia, anormalidades dermatoglíficas, hepatoesplenomegalia, púrpura trombocitopênica, transparências ósseas em radiografias e diabetes mellitus. O início de algumas das anormalidades da SRC pode demorar meses a anos. Descreveram-se muitas outras complicações raras, como miocardite, glaucoma, microcefalia, panencefalite crônica progressiva, hepatite, anemia, hipogamaglobulinemia, hipoplasia tímica, anormalidades da tireóide, criptorquidia e doença renal policística. Um estudo de acompanhamento durante 20 anos de 125 pacientes com rubéola congênita desde a epidemia da década de 1960 concluiu que doença ocular foi o distúrbio mais comum (78%), seguida por déficits auditivos neurossensoriais (66%), retardo psicomotor (62%), anormalidades cardíacas (58%) e retardo mental (42%).

C. Diagnóstico

1. **Infecção materna.** O diagnóstico de rubéola aguda na gravidez requer testes sorológicos. Isso é necessário porque os sintomas clínicos de rubéola são inespecíficos e podem ser vistos nas infecções por outros agentes virais (p. ex., enterovírus, sarampo, parvovírus humano). Além disso, um grande número de indivíduos pode ter infecção subclínica. Existem diversos ensaios sensíveis e específicos para a detecção de anticorpos anti-rubéola. O isolamento viral do nariz, da orofaringe e/ou da urina é possível, mas é dispendioso e pouco prático na maioria dos casos. Os **sintomas** começam tipicamente 2 a 3 semanas após a exposição e incluem mal-estar, febre baixa, cefaléia, coriza leve e conjuntivite, que ocorrem 1 a 5 dias antes do início do exantema. O exantema é macular ou maculopapuloso, cor de salmão e começa na face e atrás das orelhas. Estende-se inferiormente em 1 a 2 dias e desaparece 5 a 7 dias após o início. Linfadenopatia cervical posterior é comum. Um terço das mulheres tem artralgias sem artrite. Nas mulheres suspeitas de infecção aguda da rubéola, obtém-se a confirmação demonstrando elevação de quatro vezes ou maior dos títulos séricos de IgG, medidos no momento dos sintomas e cerca de 2 semanas depois. Os resultados de alguns testes não se correlacionam diretamente com quadruplicação do título, portanto podem ser necessários outros critérios de aumento significativo dos anticorpos. Quando há incerteza sobre a interpretação dos resultados dos ensaios, deve-se solicitar a opinião do laboratório que realizou o exame e um parecer da infectologia.
2. **Exposição materna reconhecida ou suspeita.** Todo indivíduo que foi imunizado com a vacina anti-rubéola após seu primeiro aniversário geralmente é considerado imune. Contudo, é melhor determinar a imunidade por medição da IgG específica contra a rubéola, o que se tornou padrão de assistência em obstetrícia. Se uma mulher exposta à rubéola for sabidamente soropositiva, ela está imune e o seu feto é considerado isento de risco de infecção. A reinfecção em mulheres previamente imunes foi documentada em raros casos, mas o risco de lesão fetal parece ser muito baixo. Se a mulher exposta for soronegativa, deve-se obter uma amostra de soro 3 a 4 semanas após a exposição para medir o título de anticorpos. Um título negativo indica que não ocorreu infecção, enquanto um título positivo define a infecção. As mulheres com estado imune incerto e exposição conhecida à rubéola devem ter amostras séricas obtidas tão logo possível após a exposição. Se isso for realizado dentro de 7 a 10 dias após a exposição, e o título for positivo, a paciente é imune à rubéola e não há necessidade de exames adicionais. Se o primeiro título for negativo ou medido em amostra de soro coletada mais de 7 a 10 dias após a exposição, é necessário repetir o teste (~3 semanas depois) e instituir acompanhamento clínico cuidadoso. Quando o estado imune e o tempo de exposição são incertos, devem-se obter amostras séricas para determinação do título com intervalo de 3 semanas. Se os dois títulos forem negativos, não houve infecção. De outro modo, a infecção é confirmada caso se observe soroconversão ou quadruplicação do título. Testes adicionais e acompanhamento clínico estreito são essenciais se os resultados dos exames forem inconclusivos. Nessa situação, a medição da IgM específica pode ser útil. Deve-se enfatizar que todas as amostras séricas devem ser testadas simultaneamente pelo mesmo laboratório quando se determina uma alteração dos títulos ao longo do tempo. Isso é realizado guardando-se parte de cada amostra sérica antes de enviá-la para medição do título. A parte guardada pode ser congelada até que as amostras séricas convalescentes sejam obtidas.

3. **Infecção por rubéola congênita.**
   a. **Diagnóstico antenatal.** O risco de anomalias fetais graves é mais alto com a infecção materna aguda por rubéola nas primeiras 16 semanas de gestação. Contudo, nem todas as infecções no início da gravidez geram resultados adversos. Cerca de 20% dos fetos não são infectados quando a rubéola materna ocorre nas primeiras 12 semanas, e até 45% dos fetos não são infectados quando a rubéola materna ocorre mais perto de 16 semanas. Infelizmente, não existe método infalível de distinguir entre fetos infectados e não infectados no início da gestação, mas o diagnóstico *in utero* está sendo investigado. Um método que tem sido usado com algum sucesso é a determinação da IgM específica no sangue fetal obtido por CPSU. A detecção direta de antígeno e RNA do vírus da rubéola em uma amostra de biopsia de vilo corial também tem sido bem-sucedida. Embora essas técnicas sejam promissoras, sua aplicação é limitada pela sensibilidade e especificidade ou pela dificuldade de acesso.
   b. **Diagnóstico pós-natal.** As diretrizes para o estabelecimento da infecção por rubéola congênita ou SRC em neonatos foram publicadas pelos Centers for Disease Control and Prevention. O diagnóstico de infecção congênita depende de um dos seguintes:
      i. **Isolamento do vírus da rubéola** (orofaringe, urina). Notifique o laboratório, porque é preciso utilizar um meio de cultura especial.
      ii. **Detecção de IgM anti-rubéola** no sangue do cordão umbilical ou do neonato.
      iii. **Títulos específicos da rubéola persistentes ao longo do tempo** (isto é, não há o declínio dos títulos esperado para a IgG materna de origem transplacentária). Se também houver defeitos congênitos, o diagnóstico de SRC está definido.

D. **Tratamento.** Não existe tratamento específico para a infecção materna ou congênita por rubéola. A doença materna sempre é leve e autolimitada. Se a infecção materna primária ocorrer durante os primeiros 5 meses de gravidez, as opções de interrupção da gestação devem ser discutidas com a mãe. Mais de metade dos recém-nascidos com rubéola congênita são assintomáticos ao nascimento. Se a infecção tiver ocorrido após a 20.ª semana de gestação, é improvável que surjam quaisquer anormalidades, e os pais devem ser tranqüilizados. Não obstante, avaliações da audição devem ser repetidas durante a infância. Um acompanhamento mais estreito é essencial se houver suspeita de infecção no início da gravidez ou se a época da infecção for desconhecida. Isso vale para neonatos assintomáticos bem como para aqueles com SRC. A principal razão para acompanhamento estreito é identificar as anormalidades de início tardio ou os distúrbios progressivos. Em alguns casos, as intervenções precoces, como o tratamento do glaucoma, são fundamentais. Infelizmente, não existe tratamento específico para deter a progressão da maioria das complicações da SRC.

E. **Prevenção.** O principal meio de prevenção da SRC é por imunização de todas as pessoas suscetíveis. Recomenda-se a imunização a todos os indivíduos não imunes a partir de 12 meses de idade. A documentação da imunidade materna é um aspecto importante da boa assistência obstétrica. Quando uma mulher suscetível é identificada, ela deve ser tranqüilizada do baixo risco de contrair a rubéola, mas também deve ser aconselhada a evitar contato com qualquer pessoa que tenha infecção por rubéola aguda ou recente. Os indivíduos com infecção pós-natal costumam excretar o vírus por 1 semana antes e 1 semanas após o início do exantema. Por outro lado, os lactentes com infecção congênita podem excretar o vírus por muitos meses, e deve-se evitar o contato durante o primeiro ano. Infelizmente, depois que a exposição ocorreu, há pouco a fazer para modificar as chances de doença materna e subseqüentemente fetal. Embora a globulina hiperimune não tenha se mostrado capaz de diminuir o risco de rubéola materna após exposição ou a taxa de transmissão fetal, deve-se ministrá-la em altas doses a toda mulher que seja exposta à rubéola e não deseje interromper a gestação. A ausência de eficácia comprovada deve ser enfatizada nesses casos.

   As mulheres suscetíveis que não se infectaram devem ser imunizadas logo após a gravidez. Houve relatos de artrite aguda em mulheres imunizadas no puerpério imediato, e uma pequena percentagem dessas mulheres apresentou anormalidades articulares ou neurológicas crônicas ou viremia. O vírus da cepa vacinal também pode ser excretado no leite materno e transmitido para lactentes alimentados ao seio, alguns dos quais apresentarão viremia crônica. Portanto, talvez o melhor seja evitar o aleitamento materno nas mulheres que receberam a vacina anti-rubéola. A concepção também deve ser evitada por 3 meses após a imunização. A imunização durante a gestação não é recomendada em razão do risco teórico para o feto. Ocorreram imunizações inadvertidas durante a gravidez, e infecção fetal foi documentada em uma pequena percentagem dessas gestações. Contudo, não se identificou nenhum caso de SRC. Na verdade, o cadastro de rubéola nos Centers for Disease Control and Prevention foi fechado, com as seguintes conclusões: o número de imunizações inadvertidas durante a gravidez é pequeno demais para se poder afirmar com certeza que não ocorrem desfechos adversos da gestação, mas parece que estes são muito incomuns. Assim, ainda se recomenda que a imunização não seja fornecida a mulheres grávidas, mas quando isso ocorrer, pode-se tranqüilizá-las do baixo risco para o feto.

XVI. **RSV (NEONATAL).** O RSV é um paramixovírus de RNA com invólucro que é a principal causa de bronquiolite, e pode originar doença grave ou mesmo fatal do trato respiratório inferior, especialmente em neonatos pré-termo. Os distúrbios que elevam o risco de doença grave compreendem cardiopatia congênita cianótica ou complicada, hipertensão pulmonar, doença pulmonar crônica e estados de imunocomprometimento.

A. Epidemiologia. Os seres humanos são a única fonte de infecção, propagada por secreções respiratórias como gotículas ou objetos contaminados, e o vírus sobrevive em superfícies no ambiente por horas. A propagação por funcionários do hospital para lactentes ocorre, sobretudo no inverno e no início da primavera nas regiões de clima temperado. A excreção viral persiste por 3 a 8 dias, mas em lactentes muito pequenos pode durar semanas. O período de incubação é de 2 a 8 dias.

B. Diagnóstico. O diagnóstico rápido é definido por pesquisa de antígeno nas secreções respiratórias por imunofluorescência. Esse teste tem sensibilidade de até 95% e é bastante específico. A cultura viral geralmente requer 3 a 5 dias.

C. Tratamento. O tratamento é basicamente de apoio, com hidratação, oxigênio suplementar e, se necessário, ventilação mecânica. Existe controvérsia sobre o benefício da terapia de nebulização de salbutamol. A ribavirina é comercializada para o tratamento de lactentes com infecção por RSV porque de fato tem atividade *in vitro*; contudo, sua eficácia jamais foi demonstrada repetidamente em estudos randomizados. Isso torna o risco da ribavirina (via em aerossol, efeitos colaterais potencialmente tóxicos para os profissionais de saúde e alto custo) uma consideração importante a ser ponderada em cada caso. O uso de palivizumab pode ser cogitado, bem como um parecer da infectologia para os lactentes mais gravemente afetados.

D. Prevenção. O palivizumab (Synagis), um anticorpo monoclonal murino humanizado fornecido por via intramuscular, foi aprovado pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para prevenção da doença devida ao RSV em crianças menores de 2 anos com doença pulmonar crônica ou que nasceram com < 35 semanas de gestação. O palivizumab é fácil de administrar, tem baixo volume e é fornecido (15 mg/kg por via intramuscular) logo antes e uma vez por mês durante toda a estação do RSV (tipicamente, de meados do outono até o início da primavera). Como a oferta do medicamento é limitada, sua proteção incompleta e o custo elevado, a Academia Americana de Pediatria proclamou as seguintes recomendações acerca de quais lactentes de alto risco devem receber palivizumab:

1. **Lactentes que precisaram de tratamento de uma doença pulmonar crônica** dentro de 6 meses da estação do RSV.
2. **Lactentes que nasceram com < 32 semanas de gestação** sem doença pulmonar crônica: até 12 meses de idade se idade gestacional ≤ 28 semanas; até 6 meses se idade gestacional de 29 a 32 semanas.
3. **Lactentes pré-termo de 32 a 35 semanas** com idade < 6 meses que tenham dois ou mais dos seguintes fatores de risco: participação em creche, irmãos escolares no domicílio, exposição a poluentes ambientais, anormalidades congênita das vias respiratórias ou doença neuromuscular grave.

   Se um surto de RSV for documentado em uma unidade de alto risco (p. ex., unidade de terapia intensiva pediátrica), deve-se dar ênfase principal às práticas adequadas de controle de infecções. A necessidade e a eficácia da profilaxia com anticorpos não foram documentadas nessas situações. Cada unidade deve avaliar o risco para seus lactentes expostos e decidir sobre a necessidade de tratamento. Se o paciente permanecer hospitalizado, apenas uma dose pode ser necessária.
4. Crianças de até 24 meses de idade com cardiopatia congênita cianótica ou acianótica hemodinamicamente significativa.

E. As preparações de anticorpos não são recomendadas para os seguintes indivíduos:

1. Lactentes pré-termo sadios com idade gestacional acima de 32 semanas sem outros fatores de risco.
2. Pacientes com cardiopatia hemodinamicamente insignificante.
3. Lactentes com lesões adequadamente corrigidas por cirurgia, a menos que eles continuem a necessitar de medicação para insuficiência cardíaca congestiva.

   O palivizumab não interfere no calendário rotineiro de imunizações.

Leituras Sugeridas

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *2006 Red Book: Report of the committee on infectious diseases*, 27th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2006.

Bopanna SB, Rivera LB, Fowler KB, et al. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptual immunity. *N Engl J Med* 2001; 344(18):1366–1371.

Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(5):484–494.

Kimberlin DW, Lin C-Y, Jacobs RF, et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics* 2001; 108:223–229.

Mofenson LM, Lambert JS, Steihm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1999; 341:385–393.

Perinatal HIV Guidelines Working Group. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. October 12, 2006 1–65. Available at http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf.

Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection*. October 26, Available at: http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf, 2006:1–126.

INFECÇÕES BACTERIANAS E FÚNGICAS

Karen M. Puopolo

23B

I. SEPSE E MENINGITE BACTERIANAS

A. Introdução. A sepse e a meningite bacterianas continuam a ser causas importantes de morbidade e mortalidade em recém-nascidos, sobretudo em neonatos de baixo peso ao nascer. Na década de 1990, os avanços na terapia intensiva neonatal reduziram a morbidade e a mortalidade da sepse de início precoce (SIP) em neonatos a termo. Porém, os neonatos pré-termo continuam sob alto risco de SIP e suas seqüelas. Também correm risco de sepse adquirida no hospital. Os sobreviventes neonatais de sepse podem ter seqüelas neurológicas graves devidas à infecção do sistema nervoso central (SNC), bem como hipoxemia secundária resultante de choque séptico, hipertensão pulmonar persistente e doença pulmonar parenquimatosa grave.

B. Epidemiologia da SIP. Vários estudos relataram que a incidência de SIP varia de 1 a 4 casos por 1.000 nascidos vivos. Dados recentes dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mostram que a incidência de SIP por *Streptococcus* do grupo B (GBS) diminuiu após a implantação das recomendações de profilaxia intraparto com antibiótico (PIA) contra o GBS. Múltiplos estudos sobre o impacto das normas de PIA para GBS demonstraram que a incidência de SIP por não-GBS está inalterada ou diminuindo entre neonatos a termo; contudo, a incidência de SIP por não-GBS está aumentando entre recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (< 1.500 g, MBPN).

C. Fatores de risco de SIP. As características maternas e neonatais associadas ao desenvolvimento de SIP foram estudadas rigorosamente no que diz respeito à SIP por GBS. Os fatores preditivos maternos de doença por GBS incluem febre intraparto (> 37,5°C), corioamnionite e amniorrexe (AR) prolongada (> 18 horas). Os fatores de risco neonatais compreendem prematuridade (gestação < 37 semanas) e baixo peso ao nascer (PN) (< 2.500 g). A incidência de SIP é quase dez vezes mais alta em neonatos com PN < 1.500 g do que em neonatos de PN normal.

D. Apresentação clínica da SIP. A doença de início precoce pode manifestar-se como bacteremia assintomática, sepse generalizada, pneumonia e/ou meningite. Os sinais clínicos de SIP em geral evidenciam-se nas primeiras horas de vida; 90% dos recém-nascidos são sintomáticos até 24 horas de vida. Dificuldade respiratória é o sintoma mais comum à apresentação. Os sintomas respiratórios variam em intensidade desde taquipnéia leve e gemência, com ou sem necessidade de oxigênio suplementar, à insuficiência respiratória. A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) também pode acompanhar a sepse. Outros sinais menos específicos de sepse são irritabilidade, letargia, instabilidade da temperatura, má perfusão e hipotensão. A coagulação intravascular disseminada (CIVD) com púrpura e petéquias pode ocorrer no choque séptico mais grave. Os sintomas gastrintestinais podem incluir recusa alimentar, vômitos e íleo paralítico. A meningite pode apresentar-se com atividade epiléptica, apnéia e depressão do sensório, mas pode complicar a sepse sem sintomas neurológicos específicos, salientando a importância da punção lombar (PL) na avaliação de sepse.

Outros diagnósticos a considerar no período neonatal imediato em recém-nascidos com sinais de sepse abrangem taquipnéia transitória do recém-nascido, síndrome de aspiração meconeal, hemorragia intracraniana, doença viral congênita e cardiopatia congênita cianótica. Entre os neonatos que se apresentam com mais de 24 horas de idade, o fechamento do canal arterial no contexto de uma anomalia cardíaca dependente do canal (como coarctação crítica da aorta ou síndrome do coração esquerdo hipoplásico) pode simular a sepse. Outros diagnósticos que devem ser cogitados no neonato que se apresenta após as primeiras horas de vida com quadro semelhante a sepse são obstrução intestinal, enterocolite necrosante (ECN) e erros inatos do metabolismo.

E. Avaliação do recém-nascido sintomático com SIP. A **avaliação laboratorial** do neonato sintomático suspeito de SIP inclui no mínimo um hemograma completo com contagem diferencial e hemocultura. Leucocitose com predomínio de células polimorfonucleares (PMN) granulocitárias imaturas, depressão da contagem total de leucócitos (< 5.000) e neutropenia absoluta (PMN < 1.500) são encontradas comumente. Entretanto, as contagens total e diferencial de leucócitos podem ser normais no início; um segundo leucograma realizado com 12 a 24 horas de idade auxilia no diagnóstico clínico de infecção. Outras anormalidades laboratoriais incluem hiperglicemia e acidose metabólica. Trombocitopenia e evidências de CIVD (elevação do tempo de protrombina [TAP], tempo parcial de tromboplastina [PTT] e Índice Internacional de Normalização [INR]; redução do fibrinogênio) podem ser encontradas nos neonatos mais gravemente enfermos. Nos casos com forte suspeita clínica de sepse, deve-se realizar **PL para contagem celular, níveis de proteína e glicose, coloração de Gram e cultura do líquido cefalorraquidiano (LCR)**

antes da administração de antibióticos, se o neonato estiver clinicamente estável. A PL deve ser adiada até depois da instituição da antibioticoterapia se o neonato estiver clinicamente instável, ou se depois os resultados de culturas ou a evolução clínica demonstrarem que sepse estava presente.

Os recém-nascidos com sintomas respiratórios devem ter uma **radiografia de tórax** e outros exames clinicamente indicados, como a gasometria arterial. As anormalidades radiográficas causadas por retenção de líquido pulmonar fetal ou atelectasia costumam resolver-se dentro de 48 horas. A **pneumonia neonatal** apresenta-se com anormalidades radiográficas focais ou difusas persistentes e graus variáveis de dificuldade respiratória. A pneumonia neonatal (particularmente aquela causada por GBS) pode ser acompanhada de deficiência primária ou secundária de surfactante.

F. Tratamento da SIP. A **antibioticoterapia** empírica inclui cobertura ampla para os microrganismos implicados como causas de SIP, em geral um antibiótico β-lactâmico e um aminoglicosídio. Em nossas instituições, utilizamos ampicilina (150 mg/kg/dose 12/12 h) e gentamicina (3–4 mg/kg/dose 24/24 h). Acrescentamos uma cefalosporina de terceira geração (cefotaxima ou ceftazidima) ao tratamento empírico de neonatos criticamente enfermos para os quais haja forte suspeita clínica de sepse em virtude do aumento recente da proporção de SIP causada por microrganismos Gram-negativos entéricos resistentes à ampicilina, principalmente a *Escherichia coli* resistente à ampicilina. (Veja nos Quadros 23B.1 e 23B.2 as reco-

QUADRO 23B.1 Esquemas de Antibióticos Sugeridos para Sepse e Meningite*

Microrganismo	Antibiótico	Bacteremia	Meningite
GBS	Ampicilina ou penicilina G	10–14 d	21 d
E. coli	Cefotaxima ou ampicilina e gentamicina	14 d	21 d
CONS	Vancomicina	7 d	14 d
Klebsiella, Serratia†	Cefotaxima ou meropenem e gentamicina	14 d	21 d
Enterobacter, Citrobacter‡	Cefepima ou meropenem e gentamicina	14 d	21 d
Enterococcus§	Ampicilina ou vancomicina e gentamicina	10 d	21 d
Listeria	Ampicilina e gentamicina	10–14 d	21 d
Pseudomonas	Ceftazidima ou piperacilina/tazobactam e gentamicina ou tobramicina	14 d	21 d
S. aureus¶	Nafcilina	10–14 d	21 d
MRSA	Vancomicina	10–14 d	21 d

GBS = *Streptococcus* do grupo B; CONS = estafilococos coagulase-negativos; MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

*Todos os ciclos de tratamento são contados desde a primeira hemocultura negativa documentada e pressupõem que os dados do antibiograma estão disponíveis para os microrganismos. Nas infecções de início tardio, todos os ciclos de tratamento pressupõem que os cateteres centrais foram removidos. Nas infecções por CONS, o clínico pode preferir manter o cateter durante a antibioticoterapia, mas caso culturas repetidas permaneçam positivas, os cateteres devem ser removidos. Muitos infectologistas recomendam repetir a punção lombar ao fim do tratamento da meningite para garantir a erradicação da infecção.

†A propagação de beta-lactamases de amplo espectro (BLAE) transmitidas por plasmídios entre patógenos entéricos como a *E. coli, Klebsiella* e *Serratia* é um problema clínico crescente. A literatura recente sugere que os microrganismos contendo BLAE podem ser tratados eficazmente com cefepima ou meropenem.

‡As espécies de *Enterobacter* e *Citrobacter* possuem cefalosporinases induzíveis, codificadas por cromossomo. Outras cefalosporinas que não a cefepima, de quarta geração, não devem ser usadas no tratamento das infecções por esses microrganismos, **ainda que** os dados iniciais do antibiograma *in vitro* sugiram sensibilidade às cefalosporinas de terceira geração como a cefotaxima. Existem alguns relatos na literatura de *Enterobacter* resistente à cefepima.

§Os enterococos são resistentes a todas as cefalosporinas. Cepas de enterococos resistentes à ampicilina são comuns nos hospitais e exigem tratamento com vancomicina. O tratamento das cepas resistentes à vancomicina (VRE) requer o parecer de um infectologista.

¶As bacteremias por *S. aureus* sensível à meticilina e MRSA não complicadas podem ser tratadas por apenas 10 dias se os cateteres centrais tiverem sido removidos. A bacteremia persistente pode exigir tratamento por 3–4 semanas. A bacteremia complicada por infecções profundas, como osteomielite ou artrite infecciosa, muitas vezes exige drenagem cirúrgica e tratamento por até 6 semanas. O uso de agentes adicionais, como daptomicina e rifampicina, para erradicar a infecção por *S. aureus* persistente requer o parecer de um infectologista.

QUADRO 23B.2 Doses Neonatais de Antibióticos Intravenosos Comuns

Antibiótico	Posologia	
Ampicilina*	≤ 7 d	150 mg/kg/dose 12/12 h
	> 7 d e < 1,2 kg	100 mg/kg/dose 12/12 h
	> 7 d e 1,2–2,0 kg	50 mg/kg/dose 8/8 h
	> 7 d e > 2,0 kg	50 mg/kg/dose 6/6 h
No caso de **meningite**, a dose diária total de ampicilina deve ser de 300 mg/kg/dia, dividida pelo intervalo apropriado à idade e ao PN.		
Cefotaxima	≤ 7 d: 50 mg/kg/dose 12/12 h > 7 d: 50 mg/kg/dose 8/8 h	
Cefepima	50 mg/kg/dose 8/8 h	
Ceftazidima†	≤ 7 d: 50 mg/kg/dose 12/12 h > 7 d: 50 mg/kg/dose 8/8 h	
Clindamicina	≤ 29 sem: 7,5 mg/kg/dose 12/12 h > 29 sem: 7,5 mg/kg/dose 8/8 h	
Gentamicina‡	< 35 sem: 3 mg/kg/dose 24/24 h ≥ 35 sem: 4 mg/kg/dose 24/24 h	
Meropenem	Sepse: 20 mg/kg/dose 12/12 h Meningite: 40 mg/kg/dose 8/8 h	
Nafcilina	≤ 7 d e < 2,0 kg	25 mg/kg/dose 12/12 h
	≤ 7 d e ≥ 2,0 kg	25 mg/kg/dose 8/8 h
	> 7 d e < 1,2 kg	25 mg/kg/dose 12/12 h
	> 7 d e 1,2–2,0 kg	25 mg/kg/dose 8/8 h
	> 7 d e > 2,0 kg	25 mg/kg/dose 6/6 h
Penicilina G	Sepse por GBS: 200.000 U/kg/dia ÷ 8/8 h Meningite por GBS: 400.000 U/kg/dia ÷ 8/8 h	
Vancomicina§	≤ 7 d e < 1,2 kg	15 mg/kg/dose 24/24 h
	≤ 7 d e 1,2–2,0 kg	10 mg/kg/dose 12/12 h
	≤ 7 d e > 2,0 kg	15 mg/kg/dose 12/12 h
	> 7 d e < 1,2 kg	15 mg/kg/dose 24/24 h
	> 7 d e 1,2–2,0 kg	15 mg/kg/dose 12/12 h
	> 7 d e > 2 kg	10 mg/kg/dose 8/8 h

GBS = *Streptococcus* do grupo B.
*Em nossa instituição, utilizamos ampicilina, 150 mg/kg/dose 12/12 h, e gentamicina como tratamento empírico da SIP.
†Para meningite, deve-se fornecer a ceftazidima como 50 mg/kg/dose 8/8 h independentemente da idade.
‡Níveis de gentamicina: mínimos < 1,5 μg/mL, máximos 6–15 μg/mL.
§Níveis de vancomicina: mínimos 5–15 μg/mL. Em nossa instituição, deixamos de monitorar os níveis máximos de vancomicina.
Veja o Apêndice A para diretrizes administrativas.

mendações do tratamento.) As **medidas de apoio para sepse** incluem o uso de ventilação mecânica; terapia com surfactante exógeno para pneumonia e síndrome de desconforto respiratório (SDR); suporte com volume e agentes pressóricos para hipotensão e má perfusão; bicarbonato de sódio para acidose metabólica; e anticonvulsivantes para crises epilépticas. Um **ecocardiograma** pode ser útil no neonato gravemente enfermo e cianótico para determinar a presença de hipertensão pulmonar significativa ou insuficiência cardíaca. Os recém-nascidos com idade gestacional ≥ 34 semanas e hipertensão pulmonar sintomática podem beneficiar-se do tratamento com óxido nítrico inalante **(NOi)**. Um estudo recente do uso de NOi em neonatos de MBPN gravemente enfermos demonstrou ausência de benefício nos primeiros 5 dias de vida. Pode-se oferecer a oxigenação por membrana extracorpórea (**ECMO**) aos neonatos com ≥ 34 semanas se

ocorrer insuficiência respiratória e/ou circulatória a despeito de todas as medidas convencionais de terapia intensiva. A ECMO geralmente não é utilizada em neonatos com menos de 34 semanas de gestação.

Diversas **imunoterapias adjuvantes** da sepse foram experimentadas desde a década de 1980 a fim de atenuar os déficits de imunoglobulinas e do número e da função dos neutrófilos. Exsanguineotransfusões de volemia dupla, infusões de granulócitos, administração de imunoglobulina intravenosa (IGIV) e tratamento com fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) foram investigados, com resultados variáveis.

1. **Exsanguineotransfusões de volemia dupla e infusão de granulócitos.** Diversas abordagens experimentais foram utilizadas para repor neutrófilos em neonatos sépticos neutropênicos: (1) exsanguineotransfusão de volemia dupla com sangue total fresco, (2) infusão de preparações frescas do creme leucocitário, ou (3) infusão de granulócitos coletados por leucoférese. A exsanguineotransfusão de volemia dupla com sangue total também fornece plaquetas e remove bactérias, toxinas bacterianas e moléculas inflamatórias circulantes. Dois estudos controlados randomizados pequenos de exsanguineotransfusão com sangue total em neonatos com sepse (principalmente por Gram-negativos) foram publicados na década de 1990. Ambos relataram redução de 50% na mortalidade dos neonatos submetidos à exsanguineotransfusão, e demonstraram aumento do número de neutrófilos, melhora da função dos neutrófilos e maior concentração de imunoglobulinas nos neonatos transfundidos. Uma revisão recente de Cochrane de quatro pequenos estudos da transfusão de granulócitos para neonatos neutropênicos com sepse concluiu que as evidências de benefício dessa terapia à sobrevida são insuficientes. Tanto a exsanguineotransfusão com sangue total e quanto a infusão de granulócitos impõem riscos significativos, incluindo a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro; sensibilização para grupos sanguíneos; e transmissão de infecções como a por citomegalovírus (CMV), vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hepatite viral. Ademais, a disponibilidade de emergência desses hemoderivados (especialmente granulócitos provenientes de leucoférese) é limitada na maioria dos centros. Atualmente, não utilizamos nenhum desses tratamentos para a sepse de início precoce ou tardio.
2. **IGIV.** O uso de IGIV no tratamento agudo da sepse neonatal é controverso. É provável que alguma eficácia da IGIV fosse mais alta na SIP, que nos Estados Unidos decorre basicamente dos microrganismos encapsulados GBS e *E. coli* K1, e em neonatos prematuros, que são mais propensos a ter reservas inadequadas de imunoglobulinas. Uma metanálise em 2004 de 13 estudos randomizados sobre o uso de IGIV no tratamento agudo da sepse neonatal suspeita ou comprovada mostrou redução da mortalidade de significância limítrofe. Tais estudos foram realizados em sete países distintos, utilizando esquemas de doses e/ou preparações de imunoglobulinas diferentes. A IGIV é dispendiosa e tem riscos infecciosos em potencial, e a maioria das autoridades não endossa o seu uso rotineiro no tratamento da sepse neonatal. Contudo, à luz dessa metanálise, uma dose única de IGIV de 750 mg/kg/dose para neonatos pré-termo (1 g/kg para neonatos a termo) com sepse devastadora é uma medida adjuvante razoável no recém-nascido seriamente enfermo.
3. **Citocinas.** Mostrou-se em estudos pequenos que o G-CSF e o GM-CSF recombinante restauraram os níveis de neutrófilos em neonatos neutropênicos com restrição do crescimento, em recém-nascidos dependentes do respirador de mães com pré-eclâmpsia e em neonatos neutropênicos com sepse. Elevação da contagem absoluta de neutrófilos (CAN) para mais de 1.500/mm^3 ocorreu em 24 a 48 horas. Até o presente foram relatados sete estudos randomizados controlados de fatores estimuladores de colônias recombinantes, todos os quais recrutaram pequenos números de neonatos. A avaliação desses estudos é complicada pelo uso de diferentes preparações, doses e durações do tratamento, bem como por critérios variáveis de recrutamento (faixas distintas de idades gestacionais, sepse suposta e comprovada por cultura, neonatos neutropênicos e não-neutropênicos, infecção de início precoce e tardio). Nenhum dos estudos incluiu acompanhamento do neurodesenvolvimento. Tais estudos sugerem que o G-CSF pode reduzir a mortalidade de neonatos de MBPN sépticos e neutropênicos, mas no total as evidências atuais são insuficientes para apoiar o uso rotineiro dessas preparações no tratamento agudo da sepse neonatal.

G. **Avaliação do recém-nascido assintomático sob risco de SIP.** Existem vários fatores clínicos que deixam os neonatos sob risco de SIP. Tais fatores também identificam um grupo de recém-nascidos assintomáticos que podem ter colonização ou bacteremia, a qual lhes impõe um risco de SIP sintomática. Tais neonatos incluem os recém-nascidos de mães que receberam PIA para GBS inadequada (veja texto subseqüente) e de mães suspeitas de corioamnionite. As hemoculturas são o exame definitivo para bacteremia. Vários exames laboratoriais foram avaliados quanto à sua capacidade de predizer quais neonatos de risco evoluirão para sepse sintomática ou comprovada por cultura, mas nenhum exame tem sensibilidade e especificidade adequadas.

1. **Hemocultura.** Com os avanços no desenvolvimento de sistemas de cultura de leitura contínua auxiliados por computador, a maioria das hemoculturas torna-se positiva dentro de 24 a 36 horas de incubação se microrganismos estiverem presentes. A maioria das instituições, incluindo as nossas, trata empiricamente os neonatos de sepse por no mínimo 48 horas, com a suposição de que culturas realmente positivas terão um resultado positivo dentro desse período. Deve-se introduzir pelo menos 0,5 mL (de preferência 1 mL) de sangue na maioria dos frascos pediátricos de hemocultura. Utilizamos dois frascos de cultura, um aeróbico e outro anaeróbico. Certos microrganismos implicados na SIP (como o *Bacteroides fragilis*

[*B. fragilis*]) crescem apenas sob condições anaeróbicas. O GBS, as espécies de *Staphylococcus* e muitos microrganismos Gram-negativos crescem de maneira facultativa, e o uso de dois frascos de hemocultura aumenta a probabilidade de detecção de bacteremia de baixo nível por esses microrganismos.

2. **Leucócitos.** Uma contagem total de leucócitos < 5.000; CAN < 1.000; e uma relação entre neutrófilos imaturos e totais (relação I:T) > 0,2 correlacionaram-se com a presença de infecção bacteriana. Leucocitose (> 20.000) não é um fator preditivo em recém-nascidos. O valor preditivo positivo global das contagens de leucócitos é fraco, pois há uma série de distúrbios neonatais que resultam em neutrofilia e elevação da relação I:T, incluindo febre materna, asfixia neonatal, síndrome de aspiração meconeal, pneumotórax e doença hemolítica. A hipertensão materna induzida pela gravidez e a pré-eclâmpsia estão associadas a neutropenia e trombocitopenia neonatais. Contudo, os números de leucócitos são úteis quando interpretados no contexto clínico e como parte de um algoritmo para avaliar neonatos sob risco de sepse. Ademais, um segundo leucograma obtido com 12 a 24 horas de vida é mais preditivo de infecção do que uma única contagem ao nascimento. Alguns centros empregam uma "triagem de sepse" (p. ex., um algoritmo que incorpora contagem total de leucócitos, relação I:T, contagem total de bastões, com ou sem níveis da proteína C-reativa [PCR]) para orientar as decisões sobre o tratamento.
3. **Proteína C-reativa.** A PCR é um marcador inespecífico de inflamação ou necrose tecidual. Observam-se elevações da PCR na sepse e meningite bacterianas. Uma única medição da PCR ao nascimento carece de sensibilidade e especificidade para infecção, mas têm-se usado medições seriadas da PCR ao nascimento, 12 horas depois e adiante para assistir neonatos sob risco de sepse. Nós não utilizamos as medições da PCR na avaliação de neonatos sob risco de sepse.
4. **Medições das citocinas.** Os avanços na compreensão das respostas imunes às infecções e na medição de moléculas peptídicas pequenas permitiram a investigação da utilidade dessas moléculas inflamatórias na predição de infecção em recém-nascidos de risco. Os níveis séricos de interleucina-6, interleucina-8, interleucina-10, interleucina-1 β, G-CSF, TNF-alfa e procalcitonina, bem como medições dos marcadores inflamatórios na superfície celular como CD64, se correlacionaram variavelmente com sepses clínica e viral comprovadas por cultura. A necessidade de medições seriadas e a disponibilidade dos ensaios específicos têm limitado a aplicação dos marcadores de citocinas no diagnóstico de infecção neonatal. Ademais, a maioria dos estudos foi realizada em neonatos que estavam sintomáticos e sob avaliação de sepse. Nenhum desses marcadores mostrou-se ainda útil na predição de infecção em neonatos de aspecto inicialmente sadio. Uma combinação dessas medições com marcadores mais tradicionais de infecção (leucócitos, proteína C-reativa) pode se mostrar útil ao se decidir sobre o tratamento empírico de sepse na ausência de hemocultura positiva.
5. **Outras estratégias. A coloração de Gram do conteúdo gástrico aspirado** à procura de bactérias e PMN era utilizada no passado para predizer a presença de infecção de início precoce, mas foi abandonada devido a baixa especificidade e erro de amostragem. **O teste de aglutinação de partículas de látex na urina para GBS** continua disponível em algumas instituições; deixamos de utilizá-lo devido ao seu valor preditivo muito baixo. O teste no LCR com partículas de látex para GBS e *E. coli* K1 pode ser útil na avaliação do liquor após a introdução de antibioticoterapia.
6. **PL.** A realização rotineira de PL na avaliação de **neonatos assintomáticos** sob risco de SIP permanece controversa. Uma revisão retrospectiva recente de 9.111 neonatos com idade gestacional ≥ 34 semanas de 150 unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) que foram submetidos a PL encontrou 95 casos de meningite comprovada por cultura. Em 38% desses casos, a hemocultura associada foi estéril. Outro estudo retrospectivo do LCR obtido de uma população de 169.849 neonatos identificou 8 neonatos com cultura de LCR positiva, mas com hemoculturas negativas e sem sintomas do SNC. Nos dois estudos, os autores concluíram que o uso seletivo da PL na avaliação de SIP pode levar à omissão do diagnóstico de meningite. Contudo, em ambos os estudos nem todos os neonatos foram avaliados para sepse na ausência de sintomas, e os sujeitos foram recrutados de grandes números de hospitais com sistemas de cultura provavelmente distintos. Outro estudo revisou os resultados de avaliações de sepse em uma população de 24.452 recém-nascidos de uma única instituição. Esse estudo encontrou 11 casos de meningite, todos em neonatos sintomáticos; 10 das 11 hemoculturas correspondentes foram positivas para o mesmo microrganismo. Nenhum caso de meningite foi encontrado em 3.423 neonatos assintomáticos submetidos a PL.

   Desde 1994, deixamos de realizar PL rotineira na avaliação de **recém-nascidos a termo assintomáticos** sob risco de SIP. Uma revisão de nossos próprios dados de 1996–2003, período em que a PIA para GBS foi implementada através de um método baseado na triagem, revelou 20 casos de meningite com cultura positiva de uma população de 70.000 nascimentos. Apenas dois casos ocorreram em neonatos a termo; os dois neonatos tiveram o GBS identificado nas culturas de sangue e LCR e ambos eram sintomáticos.

   Nossa conduta atual é realizar a PL apenas nos (1) neonatos com hemoculturas positivas e (2) neonatos sintomáticos com hemoculturas negativas que são tratados empiricamente para o diagnóstico clínico de sepse. Sempre que clinicamente exeqüível, realizamos a PL em neonatos sintomáticos com alta suspeita de sepse antes de instituir antibióticos. Quando a PL é realizada após a administração de antibióticos, procedemos a uma avaliação clínica para meningite, levando em conta os resultados das

hemoculturas, a contagem celular e os níveis de proteína e glicose do LCR e o cenário clínico. Sempre que o LCR é examinado após a administração de antibióticos, recomendamos o envio de duas amostras separadas de LCR para contagem celular na mesma PL, considerando-se a possível flutuação nas contagens celulares do LCR.

A contagem normal de leucócitos no LCR de recém-nascidos a termo não infectados é variável, e a maioria dos estudos relata uma média < 20 células/mm^3, com faixas de até 90 células e níveis amplamente variáveis de células polimorfonucleares na contagem diferencial. Um estudo recente definiu neonatos "não infectados" por culturas bacterianas negativas no sangue, LCR e urina e cultura viral do LCR negativa, bem como reação em cadeia da polimerase (PCR) negativa para enterovírus no LCR. Esse estudo relatou média de 7,3 leucócitos ($\pm$14)/mm^3 no LCR, com faixa de 0 a 130 células. A presença de sangue no LCR, devida a hemorragia subaracnóidea ou intraventricular ou a contaminação das amostras de LCR por sangue devido a "acidente" de punção, pode acarretar contagens celulares anormais que não decorrem de infecção verdadeira. Todas essas considerações enfatizam a necessidade de discernimento clínico no diagnóstico de meningite com culturas de sangue e LCR negativas.

H. **Algoritmo para avaliação do recém-nascido com ≥ 35 semanas de gestação sob risco de SIP.** No Brigham and Women's Hospital (BWH), usa-se um algoritmo para avaliação de neonatos assintomáticos com idade gestacional ≥ 35 semanas que estejam sob risco de SIP. Esse algoritmo incorpora a avaliação de neonatos baseada na colonização materna com GBS e a avaliação dos neonatos sob risco de SIP devido a fatores de risco maternos intraparto (veja a Fig. 23B.1). Utiliza-se uma contagem total de leucócitos < 5.000 ou relação entre neutrófilos imaturos e totais (relação I:T) > 0,2 para orientar as decisões terapêuticas na avaliação do neonato de aspecto sadio sob risco de sepse. Usa-se um único leucograma na maioria dos casos para evitar múltiplas coletas de sangue de neonatos assintomáticos (porém valores significativamente anormais são confirmados dentro de 12 a 24 horas). Também levamos em conta o impacto do acúmulo de fatores de risco de sepse ao tomar decisões terapêuticas. Tais diretrizes baseiam-se em um serviço de Obstetrícia no qual um método baseado em triagem para profilaxia do GBS é praticado desde 1996, e no qual a grande maioria dos partos vaginais envolve anestesia peridural (que *per se* pode causar febre baixa intraparto). Utilizamos um limiar de febre de 38°C para avaliação, de acordo com as diretrizes do CDC e outras recomendações publicadas.

I. **Microrganismos implicados na SIP.** As espécies bacterianas responsáveis por SIP variam por localidade e período de tempo. Nos Estados Unidos, desde a década de 1980 o GBS tem sido a principal causa de SIP neonatal. A despeito da implementação da PIA, o GBS permanece como a maior causa de SIP em neonatos a termo. Porém, coincidindo com o uso difundido da PIA intraparto contra GBS, as bactérias entéricas Gram-negativas tornaram-se a primeira causa de SIP em neonatos pré-termo. Os bacilos entéricos que causam SIP incluem a *E. coli*, outras Enterobacteriaceae (espécies de *Klebsiella, Pseudomonas, Haemophilus* e *Enterobacter*) e o anaeróbio *B. fragilis*. Microrganismos menos comuns que podem causar doença séria de início precoce compreendem *Listeria monocytogenes* e *Citrobacter diversus*. Os estafilococos e enterococos podem ser encontrados na SIP, porém são causas mais comuns de sepse hospitalar e estão descritos sob esse título no texto subseqüente. Espécies fúngicas podem causar SIP principalmente em neonatos pré-termo; isso também é discutido à parte no texto subseqüente.

1. **GBS.** O GBS (*Streptococcus agalactiae*) freqüentemente coloniza os tratos genital e gastrintestinal humanos, e o trato respiratório superior em neonatos. Além de causar doença neonatal, o GBS é uma causa freqüente de infecção do trato urinário (ITU), corioamnionite, endometrite pós-parto e bacteremia em mulheres grávidas. Há algumas evidências sugerindo que a colonização vaginal com inóculo alto de GBS durante a gravidez contribui para o nascimento prematuro.

   a. **Microbiologia.** Os GBS são diplococos facultativos facilmente cultivados em meios laboratoriais seletivos. São identificados primariamente pelo antígeno de carboidrato do grupo B de Lancefield, e são ainda subdivididos em nove sorotipos distintos (tipos Ia, Ib, II–VIII) por análise da composição dos polissacarídeos capsulares. A maioria das doenças neonatais nos Estados Unidos atualmente é causada pelos tipos Ia, Ib, II, III e V. O GBS tipo III está associado ao desenvolvimento de meningite e é uma causa comum de doença por GBS de início tardio.

   b. **Patogenia.** A infecção neonatal por GBS é adquirida *in utero* ou durante a passagem através do canal de parto. Como nem todas as mulheres são colonizadas por GBS, a documentação de colonização é o fator preditivo mais forte de SIP por GBS. Aproximadamente 20 a 30% das mulheres norte-americanas estão colonizadas com GBS em um dado momento. Um estudo longitudinal da colonização com GBS em uma coorte de mulheres sexualmente ativas predominantemente jovens demonstrou que 45% das mulheres inicialmente GBS-negativas adquiriram a colonização em algum momento ao longo de 12 meses. Na ausência de PIA, cerca de 50% dos recém-nascidos de mães colonizadas com GBS estão comprovadamente colonizados com esse microrganismo ao nascimento, e 1 a 2% dos neonatos colonizados apresentarão doença por GBS invasiva. A ausência de anticorpos protetores oriundos da mãe, específicos contra o polissacarídeo capsular, associa-se ao desenvolvimento de doença invasiva por GBS. Outros fatores que predispõem o recém-nascido à doença por GBS são menos bem compreendidos, mas deficiências relativas do complemento, da função dos neutrófilos e da imunidade inata podem ser importantes.

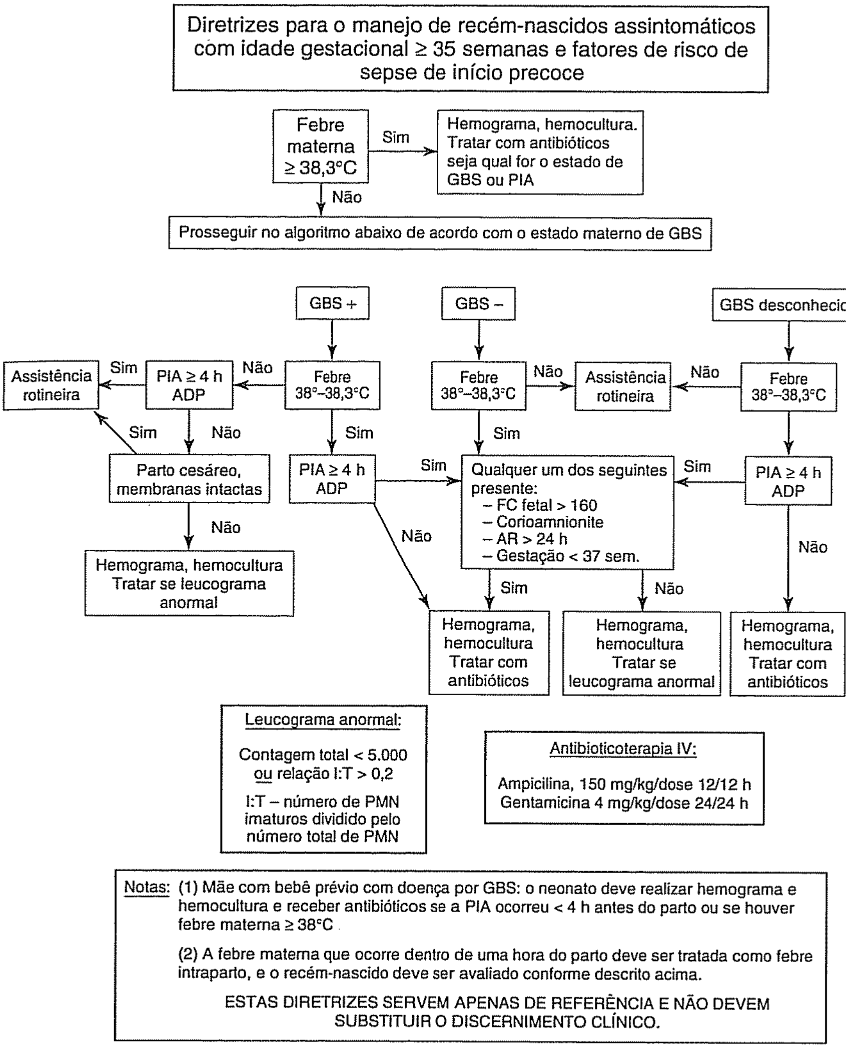


Fig. 23B.1 Diretrizes para a avaliação de neonatos assintomáticos sob risco de SIP. SIP = sepse de início precoce; ADP = antes do parto; AR = amniorrexe.

c. **Fatores de risco clínicos para SIP por GBS.** A bacteriúria por GBS durante a gravidez está associada a colonização maciça do trato retovaginal, e é considerada um fator de risco significativo para SIP. A raça negra e a idade materna < 20 anos estão associadas a taxas mais altas de SIP por GBS, porém não está totalmente claro se isso reflete apenas taxas mais altas de colonização com GBS nessas populações. Gestação múltipla **não** é um fator de risco independente para SIP por GBS. O Quadro 23B.3 mostra as *odds ratios* para o desenvolvimento de SIP por GBS segundo fatores de risco específicos.

d. **Prevenção da infecção por GBS.** Múltiplos estudos demonstraram que o uso de penicilina ou ampicilina intraparto reduz significativamente a taxa de colonização neonatal com GBS e a incidência de doença por GBS de início precoce. A PIA para prevenção da SIP por GBS pode ser administrada a mulheres grávidas durante o trabalho de parto com base em (1) fatores de risco específicos para infecção por GBS de início precoce ou (2) resultados da triagem anteparto de mulheres grávidas para colonização com GBS. Em 1996, os CDC publicaram diretrizes de consenso para a prevenção da doença neonatal por GBS que endossaram o uso de um método baseado nos fatores de

QUADRO 23B.3 Fatores de Risco para Sepse de Início Precoce por *Streptococcus* do Grupo B (GBS) na Ausência de Profilaxia Intraparto com Antibiótico

Fator de risco	*Odds ratio* (IC de 95%)
Colonização materna com GBS	204 (100–419)
PN < 1.000 g	24,8 (12,2–50,2)
PN < 2.500 g	7,37 (4,48–12,1)
AR prolongada > 18 h	7,28 (4,42–12,0)
Corioamnionite	6,42 (2,32–17,8)
Febre intraparto > 37,5°C	4,05 (2,17–7,56)

IC = intervalo de confiança; PN = peso ao nascer; AR = amniorrexe.
Dados de Benitz WE, Gould JB, Druzin MML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: Estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103(6):e77.

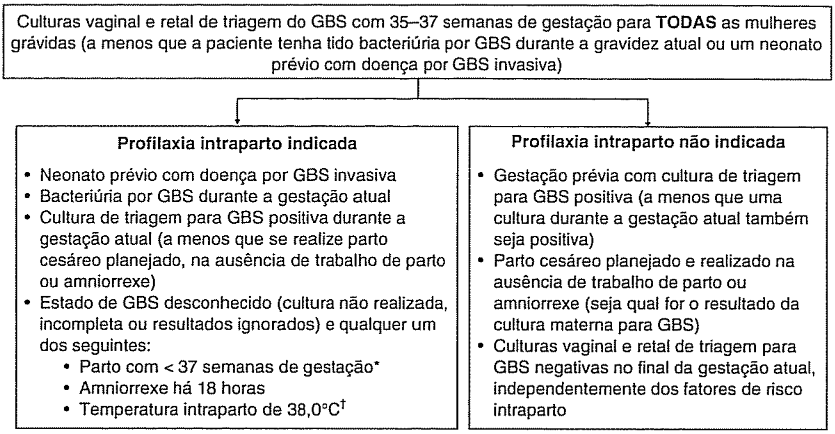
risco **ou** na triagem. Em seguida, os CDC realizaram um grande estudo retrospectivo de coorte de mais de 600.000 nascimentos, o qual demonstrou a superioridade do método baseado na triagem para a prevenção da doença neonatal por GBS. Os CDC publicaram diretrizes revistas para a prevenção da doença por GBS de início precoce em 2002. "Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease" (*MMWR* 1 Vol. 51, No. RR11:1-22, 08/16/2002) pode obtido na Internet em http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5111a1.htm, ou em formato PDF em http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR5111.pdf. A ênfase das diretrizes revistas é a recomendação de **triagem universal das mulheres grávidas para GBS por cultura retovaginal com 35 a 37 semanas de gestação e manejo da PIA segundo os resultados da triagem** (veja a Fig. 23B.2). As mulheres grávidas com bacteremia por GBS documentada durante a gravidez ou que previamente deram à luz um neonato que apresentou doença por GBS invasiva não necessitam de triagem, pois elas devem receber PIA **independentemente do estado atual de colonização com GBS**. Também se fizeram recomendações pela instituição da profilaxia contra GBS nas mulheres que sofrem ameaça de parto pré-termo (veja a Fig. 23B.3).

As diretrizes revistas abordam preocupações com o aparecimento documentado de resistência do GBS a eritromicina e clindamicina, antibióticos freqüentemente utilizados na PIA na mulher alérgica à penicilina. Os CDC continuam a recomendar penicilina ou ampicilina na PIA. Na mulher alérgica à penicilina, atualmente recomenda-se que todos os isolados de GBS identificados na triagem sejam testados quanto à suscetibilidade aos antibióticos. Nas pacientes consideradas **sem alto risco** de anafilaxia à penicilina, recomenda-se a cefazolina para PIA; se a gestante for considerada sob alto risco de anafilaxia, recomenda-se clindamicina ou eritromicina para as cepas sensíveis; se a resistência for documentada ou se os dados da suscetibilidade não estiverem disponíveis, recomenda-se vancomicina.

O desenvolvimento de uma **vacina anti-GBS** poderia eliminar a necessidade de PIA na maioria dos casos. Vacinas à base do polissacarídeo capsular e vacinas de toxóide tetânico-polissacarídeo foram desenvolvidas e testadas em estudos das fases I e II. A fim de obter maior eficácia, será necessário desenvolver uma vacina multivalente (sorotipos Ia, Ib, II, III e V) ou a inclusão de uma proteína do GBS comum à maioria dos sorotipos.

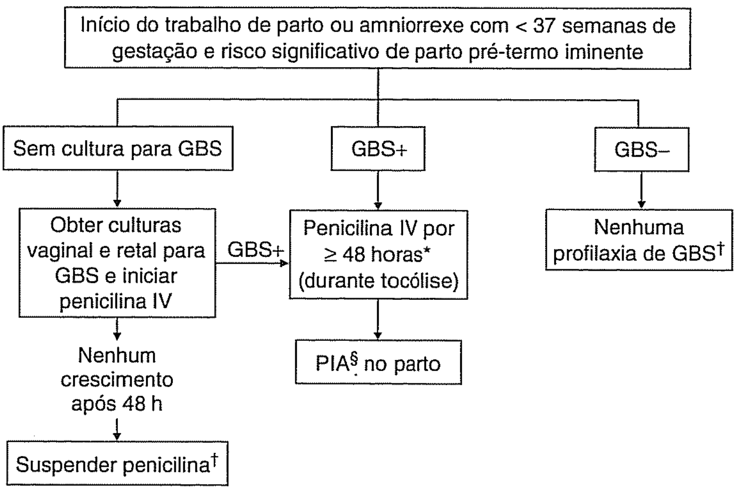
e. **Estado atual da SIP por GBS.** Os dados de vigilância ativa dos CDC para os Estados Unidos em 2004 demonstram que a incidência de SIP por GBS caiu para 0,34 caso por 1.000 nascidos vivos (em comparação com 1,7 caso por 1.000 nascidos vivos em 1993). Recentemente, avaliamos as razões da persistência de SIP por GBS a despeito do uso do método de PIA baseado na triagem no BWH. Observamos que a maioria dos casos de SIP por GBS em neonatos a termo atualmente ocorre em recém-nascidos de mães com triagem anteparto **negativa** para colonização com GBS. Muitas das mães nesse estudo possuíam outros fatores de risco intraparto para sepse, salientando a importância da avaliação continuada de neonatos sob risco de SIP na era da profilaxia contra GBS.

A cultura bacteriana continua a ser o padrão recomendado pelos CDC para detecção da colonização materna com GBS. Em 2002, a FDA aprovou o primeiro **teste de diagnóstico rápido baseado em PCR** (reação em cadeia da polimerase; teste IDI-Strep B) para uso na detecção da



*Se o início do trabalho de parto ou a amniorrexe ocorrer com < 37 semanas de gestação e houver risco significativo de parto pré-termo (segundo a avaliação clínica), sugere-se um algoritmo para manejo da profilaxia de GBS (Fig. 23B.3).
†Se houver suspeita de amnionite, antibioticoterapia de amplo espectro que inclua um agente ativo contra GBS deve substituir a profilaxia de GBS.

Fig. 23B.2 *2002 CDC Revised Guidelines for the Prevention of Early Onset GBS Disease.* Indicações da profilaxia intraparto com antibiótico para prevenir a doença por GBS perinatal dentro de uma estratégia de triagem pré-natal universal baseada em culturas vaginal e retal combinadas coletadas com 35 a 37 semanas de gestação de todas as mulheres grávidas. CDC = Centers for Disease Control and Prevention; GBS = *Streptococcus* do grupo B.



*A penicilina deve ser mantida por no mínimo 48 horas, a menos que o parto ocorra antes. A critério médico, pode-se manter a profilaxia com antibiótico por mais de 48 horas na gestante com cultura para GBS positiva se o parto ainda não tiver ocorrido. Nas gestantes com cultura para GBS positiva, deve-se reinstituir a profilaxia com antibiótico quando ocorrer ou recorrer o trabalho de parto que provavelmente evoluirá para o nascimento da criança.
†Se o parto não ocorrer dentro de 4 semanas, as culturas vaginal e retal de triagem para GBS devem ser repetidas e a paciente, manejada conforme descrito, de acordo com o resultado das culturas repetidas.
§Profilaxia intraparto com antibiótico.

Fig. 23B.3 *2002 CDC Revised Guidelines for the Prevention of Early Onset GBS Disease.* Exemplo de algoritmo para profilaxia de GBS em mulheres com ameaça de parto pré-termo. Esse algoritmo não é uma conduta terapêutica exclusiva. Variações que incorporem circunstâncias individuais ou preferências da instituição podem ser apropriadas. CDC = Centers for Disease Control and Prevention; GBS = *Streptococcus* do grupo B.

colonização materna com GBS. O teste pode ser concluído em uma hora e possibilita a triagem de mulheres grávidas à apresentação para o parto. Uma comparação recente do teste IDI-Strep B com a cultura antenatal e a cultura intraparto demonstrou que o diagnóstico baseado em PCR foi mais sensível que a cultura antenatal para predizer o estado do GBS intraparto. Em razão dos custos e das dificuldades técnicas para se oferecer continuamente o diagnóstico baseado na PCR em tempo real, a maioria dos serviços obstétricos continua a utilizar programas de triagem baseados na cultura antenatal.

f. **Avaliação de recém-nascidos após PIA para GBS materno.** As diretrizes revistas dos CDC incluem um algoritmo recomendado para a avaliação de recém-nascidos de mães expostas à PIA. **Incorporamos essas diretrizes às nossas normas para avaliação do neonato assintomático (com ≥ 35 semanas) sob risco de SIP** (veja a Fig. 23B.1).

g. **Tratamento dos neonatos com doença por GBS invasiva.** Quando o GBS é identificado como o único microrganismo causal na SIP, a antibioticoterapia empírica deve ser estreitada para ampicilina (200 a 300 mg/kg/dia) ou penicilina G (250.000 a 450.000 U/kg/dia) isolada, com a dose mais alta reservada para os casos complicados por meningite. A duração total do tratamento deve ser de, no mínimo, 10 dias para sepse sem um foco, 14–21 dias para meningite e 28 dias para osteomielite. As infecções ósseas e articulares que envolvem o quadril ou ombro exigem drenagem cirúrgica além de antibióticos.

h. **Infecção por GBS recorrente.** As infecções por GBS recorrentes são infreqüentes, com incidências relatadas de 1 a 6%. Os recém-nascidos geralmente não produzem uma resposta de anticorpos específicos após infecção por GBS, e pode-se isolar GBS das superfícies mucosas de neonatos mesmo depois de antibioticoterapia apropriada para doença invasiva. Às vezes ocorre reinfecção com uma nova cepa de GBS. O tratamento das infecções por GBS recorrentes é igual ao da infecção primária, exceto que se recomenda um teste de suscetibilidade à penicilina da cepa de GBS se não for realizado rotineiramente. A rifampicina, que elimina a colonização em outras infecções como a doença meningocócica, não erradica de maneira fidedigna a colonização das mucosas com GBS.

2. ***E. coli* e outros bacilos entéricos Gram-negativos.** Com o advento da PIA contra GBS, uma **proporção crescente** dos casos de SIP é causada por microrganismos Gram-negativos. A possibilidade de as normas de PIA contra GBS contribuírem para um aumento absoluto da **incidência** de SIP causada por microrganismos Gram-negativos, e em particular aqueles resistentes à ampicilina, é uma questão controversa. Em 2003, pesquisadores dos CDC publicaram uma revisão de 23 relatos de SIP na era da profilaxia do GBS. Essa revisão concluiu que não existem evidências de aumento da SIP por não-GBS entre neonatos a termo. **Contudo, aumentos preocupantes de SIP por não-GBS e microrganismos resistentes à ampicilina são descritos em recém-nascidos pré-termo, e particularmente naqueles de MBPN.** Analisamos a SIP no BWH de 1990 a 2006, comparando o período 1990–1992 (sem protocolo de PIA para GBS) com 1997–2006 (protocolo de PIA para GBS baseado em triagem). Observamos **redução absoluta da incidência** de SIP por todas as causas em neonatos a termo e de MBPN, mas nenhum aumento da SIP por não-GBS, SIP por *E. coli* ou SIP por agentes resistentes à ampicilina em neonatos a termo ou de MBPN. As tendências na microbiologia da SIP provavelmente variam em parte por instituição, e podem ser influenciadas por práticas obstétricas locais, bem como pela variação local na flora bacteriana autóctone.

   a. **Microbiologia e patogenia.** As *E. coli* são bastonetes Gram-negativos aeróbicos encontrados universalmente no trato intestinal humano e comumente na vagina e no trato urinário humanos. Existem centenas de tipos antigênicos lipopolissacarídicos (LPS), flagelares e capsulares diferentes de *E. coli*, mas as infecções de SIP por *E. coli*, particularmente aquelas complicadas por meningite, decorrem principalmente de cepas com a cápsula polissacarídica do tipo K1. A *E. coli* com o antígeno K1 é resistente ao efeito bactericida de soro humano normal; mostrou-se que as cepas que possuem cápsula completa com LPS e K1 escapam especificamente da bacteriólise mediada por complemento e da destruição mediada por neutrófilos. Mostrou-se que o antígeno K1 é um fator importante no desenvolvimento de meningite em um modelo de infecção por *E. coli* em ratos. Contudo, a cápsula K1 é um imunógeno fraco, e a despeito do estado de portador difuso dessa cepa na população, geralmente há poucos anticorpos maternos protetores disponíveis para o recém-nascido. Além do antígeno K1, as fímbrias superficiais, ou *pili*, estão associadas a aderência às superfícies vaginais e uroepiteliais e também podem atuar como mecanismo de virulência na SIP.

   b. **Tratamento.** Conforme mencionado, quando há forte suspeita clínica de sepse em um recém-nascido criticamente enfermo, deve-se considerar a possibilidade de *E. coli* resistente à ampicilina. Nesse contexto, recomenda-se o acréscimo de uma cefalosporina de terceira geração, como cefotaxima ou ceftazidima. A bacteremia por *E. coli* deve ser tratada durante um total de 14 dias com antibiótico escolhido de acordo com a sensibilidade identificada. A meningite por *E. coli* é tratada com um ciclo de cefotaxima por 21 dias (veja os Quadros 23B.1 e 23B.2).

3. ***Listeria monocytogenes.*** Embora incomum, a *L. monocytogenes* merece menção especial devido ao seu papel singular na gravidez. As *L. monocytogenes* são bactérias Gram-negativas, β-hemolíticas e móveis que são causa freqüente de doença em animais, e infectam seres humanos mais comumente

através da ingestão de alimento contaminado. Não causam doença grave em adultos imunocompetentes, mas podem fazê-lo em pacientes imunocomprometidos (p. ex., receptores de transplante renal), em mulheres grávidas e seus fetos e em recém-nascidos. Existem evidências epidemiológicas humanas e evidências em modelos de listeriose em animais indicando que a *L. monocytogenes* é particularmente virulenta durante a gravidez. As bactérias invadem a placenta prontamente e podem infectar o feto em desenvolvimento por infecção ascendente, invasão tecidual direta ou disseminação hematogênica, causando aborto espontâneo ou parto e nascimento pré-termo e freqüentemente doença de início precoce fulminante. A exemplo do GBS, a *L. monocytogenes* também pode causar infecção neonatal de início tardio, cuja patogenia não é inteiramente compreendida. Mais de 90% das infecções de início tardio são complicadas por meningite.

A verdadeira incidência de listeriose na gravidez é difícil de determinar porque muitos casos não são diagnosticados, quando eles resultam em aborto espontâneo do feto pré-viável. A incidência de SIP devida à *L. monocytogenes* é freqüentemente citada como sendo 13 casos por 100.000 nascidos vivos; no recente esforço de vigilância ativa dos CDC em Atlanta e São Francisco, a incidência foi de 2,4 casos por 100.000 nascidos vivos. A listeriose pode resultar da ingestão de alimentos contaminados, como queijos cremosos, frios e cachorro-quente. A infecção em mulheres grávidas pode não ser reconhecida ou causar doença febril leve com ou sem sintomas gastrintestinais antes de resultar em perda da gestação ou parto pré-termo. Relataram-se surtos epidêmicos de listeriose afetando mulheres grávidas e adultos, incluindo mulheres não-grávidas. Surtos epidêmicos nos Estados Unidos em 2000 e 2002 foram relacionados com frios derivados da carne de peru; um surto em 2001 relacionado com queijo doméstico não pasteurizado, do estilo mexicano, resultou em cinco natimortos, três partos prematuros e dois recém-nascidos infectados entre dez mulheres grávidas.

a. **Microbiologia e patogenia.** As *L. monocytogenes* são distinguidas de outros bastonetes Gram-negativos por sua motilidade rotatória, que é mais proeminente à temperatura ambiente. Os microrganismos podem ser Gram-variáveis e, dependendo do estágio de crescimento, também podem assemelhar-se a cocos, por isso podem ser diagnosticados erroneamente na coloração de Gram. A *L. monocytogenes* é um patógeno intracelular que invade células ou persiste dentro de células fagocitárias (monócitos, macrófagos). A *Listeria* possui uma variedade de fatores de virulência, incluindo proteínas de superfície que promovem a invasão celular e enzimas (listeriolisina O, fosfolipase) que aumentam a capacidade do microrganismo de persistir no meio intracelular. Ao exame patológico de tecidos infectados com *Listeria*, vêem-se granulomas miliares e áreas de necrose e supuração. O fígado é intensamente envolvido. A destruição mediada por células T e a mediada por imunoglobulina M (IgM)-complemento estão implicadas na resposta do hospedeiro à listeriose. As deficiências nesses dois braços do sistema imune neonatal podem contribuir para a virulência da *L. monocytogenes* no recém-nascido; de modo semelhante, supõe-se que a sub-regulação da resposta imune no útero grávido promova a proliferação das bactérias na placenta.
b. **Tratamento.** A SIP decorrente de *L. monocytogenes* é tratada com ampicilina e gentamicina por 14 dias; a meningite é tratada por 21 dias. A *L. monocytogenes* é resistente às cefalosporinas. No caso da meningite, recomenda-se a repetição diária da PL até se alcançar esterilização do LCR. Tratamento adicional com rifampicina ou trimetoprim-sulfametoxazol, bem como exames de neuroimagem, é recomendado se o microrganismo persistir no LCR por mais do que 2 dias. Constatamos que a *L. monocytogenes* pode persistir nas fezes de neonatos pré-termo mesmo após tratamento sistêmico adequado da infecção. As medidas apropriadas de controle de infecções devem ser observadas para prevenir propagação hospitalar do microrganismo.

4. **Outros microrganismos responsáveis por SIP.** As bactérias que causam SIP variam com o tempo e a localidade. Além do GBS e *E. coli*, há uma série de patógenos que causam SIP nos Estados Unidos na era da PIA para GBS. Os estreptococos viridans (espécies como *Streptococcus mitis, Streptococcus oralis* e *Streptococcus sanguis*, integrantes da flora oral), enterococos e *Staphylococcus aureus* são os próximos em freqüência. A *Listeria*, diversos microrganismos Gram-negativos (espécies de *Klebsiella, Haemophilus, Enterobacter, Pseudomonas*) e o anaeróbio *B. fragilis* causam a maioria das demais infecções. Os microrganismos Gram-negativos, especialmente *Haemophilus influenzae* e *Klebsiella*, predominam em alguns países da Ásia e América do Sul.

J. **SIT.** A sepse neonatal de início tardio é definida por sua ocorrência entre 8 e 90 dias de vida. Divide-se em duas entidades distintas: a doença que acomete neonatos a termo de resto sadios na comunidade e a doença que afeta neonatos prematuros na UTIN. A última é freqüentemente chamada de sepse hospitalar, pois os fatores de risco de SIT em neonatos prematuros estão relacionados com as necessidades de sua assistência (p. ex., a presença de cateteres centrais), e as bactérias que causam SIT muitas vezes são adquiridas na UTIN. Para fins epidemiológicos, as infecções de SIT em neonatos de MBPN na UTIN são definidas como aquelas que ocorrem com > 72 horas de vida.

Esta seção dedica-se principalmente à SIT na população da UTIN, mas a doença em **neonatos a termo e quase a termo sadios** nos demais aspectos merece menção. Nesses pacientes, a SIT é causada basicamente por GBS e espécies de Gram-negativos, como *E. coli* e espécies de *Klebsiella*. As causas de bacteremia em lactentes maiores (como *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*) ocorrem com

menor freqüência. Os **fatores de risco da doença por GBS de início tardio** estão menos bem definidos que os da doença de início precoce, mas, assim como nesta, estão relacionados com colonização do recém-nascido a partir de fontes maternas (ou, menos comumente, hospitalares) e carência de anticorpos protetores oriundos da mãe. O uso da PIA contra GBS não teve impacto significativo na taxa de SIT por GBS, permanecendo em aproximadamente 0,3 a 0,5 caso por 1.000 nascidos vivos de 1990 a 2004. Na verdade, a taxa de SIT por GBS ultrapassou a de SIP por GBS pela primeira vez em 2003. Os neonatos pré-termo perfazem uma parcela desproporcional das infecções por GBS de início tardio; a vigilância ativa do CDC em 2004 revelou que 55% dos casos de GBS de início tardio ocorreram em neonatos com < 37 semanas de gestação. A SIT por GBS é mais freqüentemente complicada por meningite que a doença de início precoce, e é causada predominantemente por cepas do sorotipo polissacarídico III. Embora a mortalidade da SIT por GBS seja baixa (0 e 9% em neonatos a termo e pré-termo, respectivamente), as seqüelas nos sobreviventes da meningite por GBS podem ser sérias, abrangendo desde perda auditiva até lesão cerebral global grave.

A **bacteremia por Gram-negativos** está muitas vezes associada à ITU. Séries diferentes relataram que 20 a 30% das ITU em menores de 1 mês são complicadas por bacteremia. A mortalidade é baixa se a bacteremia for tratada prontamente, e as seqüelas são escassas, a menos que ocorra meningite. A *L. monocytogenes* também pode causar doença de início tardio, com início comumente até 30 dias de vida, e responde por até 20% dos casos de SIT em alguns centros. A listeriose de início tardio é freqüentemente complicada por meningite, mas, ao contrário da meningite por GBS de início tardio, a morbidade e as seqüelas a longo prazo são infreqüentes se a doença for diagnosticada e tratada a tempo.

Recém-nascidos a termo com SIT costumam apresentar-se com febre e/ou recusa alimentar e letargia ao pediatra particular ou ao pronto-socorro. Na maioria dos centros, a avaliação em lactentes menores de 3 meses inclui no mínimo hemograma completo, exame de urina, contagem celular e níveis de glicose e proteína no LCR e culturas do sangue, urina e LCR. Os neonatos menores de 1 mês geralmente são hospitalizados para tratamento IV empírico, o qual inclui cobertura para GBS, *Listeria* e microrganismos Gram-negativos (comumente, ampicilina e cefotaxima); em maiores de 1 mês, o tratamento varia em centros diferentes.

K. Epidemiologia de SIT em neonatos prematuros. A maioria dos casos de SIT ocorre na UTIN entre neonatos de baixo peso ao nascer. Os dados de 1998–2000 da Neonatal Research Network, do National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), revelaram que 21% da sua coorte de MBPN teve pelo menos um episódio de sepse comprovada por hemocultura após 3 dias de vida. A mortalidade global foi de 18% dos neonatos infectados *versus* 7% dos neonatos não infectados. A mortalidade entre recém-nascidos com infecções por Gram-negativos foi de cerca de 40%, e de 30% para as infecções fúngicas.

L. Fatores de risco da SIT. Diversos fatores clínicos estão associados a aumento do risco de SIT (Quadro 23B.4). A incidência de SIT está inversamente relacionada com o PN. O risco de SIT associado a cateteres centrais, hiperalimentação e ventilação mecânica torna-se mais alto com uma duração mais longa dessas terapias.

M. Microbiologia da SIT. Quase metade dos casos de SIT são causados por estafilococos coagulase-negativos (CONS). No estudo do NICHD, 22% dos casos de SIT foram causados por outros microrganismos Gram-positivos (*Staphylococcus aureus, Enterococcus*, GBS); 18% por microrganismos Gram-negativos (*E. coli, Kle-*

QUADRO 23B.4 Fatores de Risco para Sepse de Início Tardio em Recém-nascidos com Peso ao Nascer Inferior a 1.500 g

Peso ao nascer < 750 g
Presença de cateteres venosos centrais (umbilicais, percutâneos e em túneis)
Retardo da alimentação enteral
Hiperalimentação prolongada
Ventilação mecânica
Complicações da prematuridade
- Persistência do canal arterial
- Displasia broncopulmonar
- Enterocolite necrosante

Dados de Stoll BJ, Hanson N, Fanaroff AA, et al. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110(2):285–291 e Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, et al. Epidemiologic, clinical and microbiologic characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: A national survey. *Pediatrics* 2002;109(1):34–39.

bsiella, Pseudomonas, Enterobacter, Serratia) e 12% por espécies de fungos (*Candida albicans* e *Candida parapsilosis*). A distribuição dos microrganismos que causam SIT varia sobremodo em diferentes centros. Revisamos os casos de SIT que ocorreram na UTIN do BWH em 1995–2004. Embora a incidência global de SIT entre os neonatos de MBPN não tenha diferido entre o BWH e os centros da Rede do NICHD, a **distribuição de patógenos** implicados na SIT em nossa população difere daquela descrita pela Rede do NICHD. Tais diferenças decorrem principalmente da incidência mais alta de infecções por *S. aureus* e da menor incidência de infecções fúngicas. A percepção da variação local na microbiologia da SIT é importante para a escolha da antibioticoterapia empírica do recém-nascido agudamente enfermo suspeito de SIT.

1. **CONS.** Os CONS são um grupo heterogêneo de microrganismos Gram-positivos com estrutura similar ao *S. aureus*, porém eles carecem de proteína A e possuem componentes distintos da parede celular. O *Staphylococcus epidermidis* é a principal causa de doença na UTIN. Os CONS colonizam universalmente a pele dos pacientes na UTIN. Acredita-se que eles causam bacteremia colonizando primeiro as superfícies de cateteres centrais. Uma adesina de superfície polissacarídica (PSA), bem como vários outros componentes superficiais, foi implicada na aderência e colonização da superfície de cateteres; a produção subseqüente de biopelícula e limo inibe a capacidade do hospedeiro de eliminar o microrganismo. A maioria dos CONS é resistente a penicilina, penicilinas semi-sintéticas e gentamicina, e o tratamento empírico da SIT na UTIN geralmente inclui a vancomicina. A doença devida aos CONS raramente é fatal, até mesmo no recém-nascido de MBPN, e raramente ou nunca causa meningite ou uma doença em local específico. Contudo, a doença por CONS pode causar instabilidade sistêmica, resultando na interrupção temporária da alimentação enteral e/ou aumento do suporte respiratório, e está associada a hospitalização prolongada e prognóstico geral mais reservado.
2. ***Staphylococcus aureus.*** O *S. aureus* é um microrganismo Gram-positivo encapsulado que elabora múltiplas adesinas, enzimas associadas a virulência e toxinas, causando uma grande variedade de doenças sérias, como bacteremia, meningite, celulite, onfalite, osteomielite e artrite. Distingue-se dos CONS pela produção de coagulase e pela presença de proteína A, um componente da parede celular que contribui para a virulência ao ligar-se à parte Fc do anticorpo imunoglobulina G (IgG) e bloquear a opsonização. A SIT causada por *S. aureus* pode gerar morbidade significativa. A doença freqüentemente é complicada por infecções focais (infecções dos tecidos moles, ossos e articulações são comumente observadas em recém-nascidos) e caracterizada por bacteremia persistente apesar da administração de antibióticos. As infecções articulares muitas vezes exibem drenagem cirúrgica aberta e podem levar a destruição articular e incapacidade permanente. O tratamento do *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA) requer o uso de penicilinas semi-sintéticas, como nafcilina ou oxacilina.

   O ***Staphylococcus aureus*** **resistente à meticilina (MRSA)** é um patógeno cada vez mais reconhecido na UTIN. A resistência às penicilinas semi-sintéticas é mediada pela aquisição cromossômica do gene *mecA*, encontrado em diferentes tipos de elementos *mec* do cassete cromossômico estafilocócico (SCC*mec*). O gene *mecA* codifica uma proteína de ligação à penicilina (PBP) modificada com baixa afinidade pela meticilina. Uma vez adquirida, a PBP modificada substitui proteínas similares na membrana celular bacteriana e resulta em resistência a todos os antibióticos β-lactâmicos. O surgimento recente de infecções por MRSA na UTIN parece acompanhar o aumento dessas infecções em hospitais gerais e na comunidade. Os isolados de MRSA são agrupados em hospitalares ou comunitários de acordo com sua origem. A resistência uniforme a todos os antibióticos comuns, exceto a vancomicina, caracteriza os isolados adquiridos em hospital. Os isolados comunitários geralmente são resistentes apenas aos antibióticos β-lactâmicos e à eritromicina. Também diferem no fato de que muitas vezes possuem tipos distintos de elementos SCC*mec* e elementos de virulência diferentes, como a leucocidina de Panton-Valentine. A diferenciação entre os dois tipos de microrganismos pode ser importante para determinar a fonte de surtos epidêmicos de doença por MRSA em unidades específicas, bem como para estabelecer medidas eficazes de controle de infecções. Contudo, independentemente da sua origem, o microrganismo pode propagar-se rapidamente dentro da UTIN por transmissão hospitalar nas mãos dos profissionais. Medidas de controle de infecções, como a identificação dos neonatos colonizados por vigilância rotineira e separação em coortes e isolamento daqueles colonizados, podem ser essenciais para prevenir a propagação e persistência do microrganismo. As infecções por MRSA geralmente exigem tratamento com **vancomicina**. Assim como as infecções por MSSA, as infecções por MRSA podem ser complicadas por envolvimento de tecidos profundos e bacteremia persistente, cuja resolução pode exigir desbridamento cirúrgico. Embora não se deva usá-la como agente único, a rifampicina pode ser um adjuvante proveitoso contra a infecção por MRSA persistente. Recomenda-se o parecer de um especialista em doenças infecciosas acerca da utilidade do acréscimo de novos antibióticos contra Gram-positivos (o antibiótico da oxazolidinona, linezolida, ou o antibiótico lipopeptídico daptomicina) a fim de erradicar a bacteremia por MRSA persistente.
3. **Enterococos.** Antigamente classificados como membros dos estreptococos do grupo D, o *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* causam SIT em neonatos prematuros. Esses microrganismos estão associados a cateteres permanentes; são microrganismos encapsulados que produzem biopelícula e limo e podem aderir e persistir nas superfícies de cateteres, conforme descrito anteriormente para os CONS. Embora a doença possa ser complicada por meningite e às vezes ECN, a SIT enterocócica encerra mor-

talidade geral baixa. Os enterococos são resistentes às cefalosporinas e, com freqüência, à penicilina G e ampicilina; o tratamento requer o efeito sinérgico de um aminoglicosídio com ampicilina ou vancomicina. Os enterococos resistentes à vancomicina (VRE) constituem um problema significativo em ambientes de terapia intensiva adulta, e também ocorreram surtos em UTIN. Os VRE da espécie *faecium* podem ser tratados com Synercid (quinupristina/dalfopristina), mas essa combinação é ineficaz contra o *E. faecalis*. Os surtos de VRE também podem exigir a instituição de medidas de controle de infecções (vigilância para identificar neonatos colonizados, isolamento e separação em coortes daqueles colonizados) a fim de combater a propagação e a persistência do microrganismo.

4. **Microrganismos Gram-negativos:** a SIT causada por microrganismos Gram-negativos é complicada por uma taxa de mortalidade de 40% na coorte do NICHD. A *E. coli* foi descrita sob SIP (veja I.I.2).

   a. ***Pseudomonas aeruginosa.*** A mortalidade associada à sepse por *P. aeruginosa* em neonatos de baixo peso ao nascer é alta (76% na coorte do NICHD). Diversos fatores bacterianos, incluindo LPS, cápsula mucóide, adesinas, invasinas e toxinas (principalmente a exotoxina A) contribuem para sua extrema virulência em neonatos prematuros, assim como em adultos debilitados e vítimas de queimaduras. O LPS e a cápsula mucóide ajudam o microrganismo a escapar da opsonização, e as proteases secretadas inativam o complemento, as citocinas e as imunoglobulinas. O elemento de lipídio A do LPS (endotoxina) produz os aspectos típicos da septicemia por Gram-negativos (isto é, hipotensão, CIVD). A exotoxina A é antigenicamente distinta da toxina diftérica, mas atua pelo mesmo mecanismo: a ribosilação pela proteína mortal adenoviral (ADP) do fator 2 de alongamento eucariótico resulta em inibição da síntese de proteínas e morte celular. *P. aeruginosa* está presente no trato intestinal de cerca de 5% dos adultos sadios, mas coloniza recém-nascidos prematuros em taxas muito mais altas devido à aquisição hospitalar de bactérias. A seleção das bactérias, provavelmente secundária à resistência de *Pseudomonas* à maioria dos antibióticos comuns, também exerce um papel na colonização; a exposição prolongada a antibióticos intravenosos é um fator de risco identificado para SIT por *Pseudomonas*. Pode-se encontrar *Pseudomonas* em reservatórios ambientais na UTI (isto é, pias, equipamento respiratório), e surtos da doença hospitalar foram relacionados com fontes ambientais e propagação pelas mãos de profissionais de saúde.

      O tratamento requer uma combinação de dois agentes ativos contra *Pseudomonas*, como ceftazidima, piperacilina/tazobactam, gentamicina ou tobramicina. Em geral, prefere-se um antibiótico β-lactâmico associado a um aminoglicosídio; contudo, β-lactamases de amplo espectro (BLAE) e β-lactamases do tipo AmpC constitutivas estão surgindo entre as espécies de *Pseudomonas* (veja texto subseqüente), e o tratamento deve ser guiado pelo antibiograma do microrganismo isolado. Um inquérito sobre a conduta dos neonatologistas no tratamento da SIT revelou que os antibióticos empíricos mais comumente usados são vancomicina e gentamicina. Quando um recém-nascido se apresenta gravemente enfermo ou quando seu estado clínico agrava-se agudamente durante ou após antibioticoterapia convencional, deve-se considerar a cobertura empírica para *Pseudomonas* até que os resultados das hemoculturas estejam disponíveis.

   b. **Espécies de *Enterobacter*.** A exemplo da *E. coli*, as espécies de *Enterobacter* são bastonetes Gram-negativos providos de LPS que são constituintes normais da flora colônica, mas podem causar sepse devastadora em neonatos de baixo peso ao nascer. Os isolados mais comuns são *Enterobacter cloacae* e *Enterobacter aerogenes*. O *Enterobacter sakazakii* recebeu publicidade devido a surtos da doença causados por contaminação de fórmulas infantis em pó com esse microrganismo. Desde 1990, houve múltiplos relatos de aumento da proporção dos casos de SIT atribuível a *Enterobacter*, bem como surtos epidêmicos de *Enterobacter* resistente às cefalosporinas em UTIN. As espécies de *Enterobacter* contêm β-lactamases induzíveis codificadas por cromossomo (cefalosporinases codificadas por AmpC), assim o tratamento com cefalosporinas de terceira geração, ainda que o isolado inicial pareça sensível, pode levar ao aparecimento de microrganismos resistentes às cefalosporinas. Ademais, foram descritas cepas de *Enterobacter*, *Citrobacter* e *Serratia* capazes de produção constitutiva, de alto nível e estavelmente desreprimida de AmpC. A cefalosporina de quarta geração cefepima é relativamente estável contra β-lactamases do tipo AmpC. BLAE (descritas no texto a seguir) também foram relatadas em espécies de *Enterobacter*. Dada a preocupação crescente com resistência às cefalosporinas entre infectologistas, cefepima ou meropenem e gentamicina geralmente são recomendados no tratamento de infecções causadas por espécies de *Enterobacter*. As medidas de controle de infecções e a restrição do uso de cefalosporinas também são eficazes no controle de surtos de microrganismos resistentes.

N. **Sintomas e avaliação de SIT.** O espectro de sintomas na SIT abrange desde aumento leve de apnéia até sepse fulminante. Letargia, aumento do número ou intensidade dos episódios de apnéia, intolerância alimentar, instabilidade da temperatura e/ou aumento do suporte ventilatório podem ser sinais precoces de SIT — ou fazer parte da variabilidade na evolução do recém-nascido de MBPN. A dificuldade em distinguir entre essas duas situações explica em parte a freqüência de avaliação para SIT; no estudo do NICHD, 62% dos neonatos de MBPN tiveram pelo menos uma hemocultura coletada após o 3.° dia de vida. Havendo sintomas leves e baixa suspeita de sepse, é razoável coletar amostra de sangue para hemograma completo e hemocultura e aguardar os resultados do hemograma (enquanto se monitoram os sintomas do neonato

estreitamente) antes de instituir antibioticoterapia empírica. Se o hemograma for anormal ou o estado do neonato agravar-se, deve-se iniciar a antibioticoterapia. Se a suspeita de sepse continuar baixa e/ou a impressão clínica for que uma infecção por CONS é provável, uma conduta razoável é a simples coleta de hemocultura. Idealmente, devem-se obter também culturas de urina e LCR antes de começar a antibioticoterapia, a fim de orientar o tratamento empírico e garantir o acompanhamento adequado (como exames de imagem renais se houver ITU). Estudo recente das infecções de início tardio em neonatos de MBPN salientou a importância da **realização de PL na avaliação de SIT** nessa população. Dois terços de uma coorte de mais de 9.000 neonatos tiveram uma ou mais hemoculturas coletadas após 72 horas de vida; um terço foi submetido a PL. Diagnosticou-se meningite comprovada por cultura em 134 neonatos (5% daqueles submetidos a PL), e em 45/134 casos a hemocultura correspondente foi negativa.

Se um neonato prematuro convalescente previamente bem apresentar-se com aumento de apnéia com ou sem sintomas de ITU, também deve-se cogitar uma fonte viral de infecção. Deve-se enviar aspirado traqueal ou nasal para análise rápida e cultura a fim de excluir o vírus sincicial respiratório (RSV), parainfluenza e influenza A e B, se a época do ano for apropriada.

O. Tratamento de SIT. Os Quadros 23B.1 e 23B.2 citam os esquemas sugeridos de antibióticos para determinados microrganismos. Observe que para muitos antibióticos a dose depende das idades gestacional e pós-natal (veja também o Apêndice A). Um estudo recente abordou a questão da **remoção de cateter central** na SIT comprovada por cultura. Esse estudo demonstrou que os neonatos bacterêmicos sofrem menos complicações da infecção se os cateteres centrais forem removidos imediatamente após a identificação de uma cultura positiva. Isso foi particularmente válido para as infecções causadas por *S. aureus* e microrganismos Gram-negativos.

As **BLAE** são enzimas bacterianas codificadas por plasmídio que conferem resistência a uma variedade de penicilinas e cefalosporinas. Distinguem-se das enzimas do tipo AmpC geralmente codificadas por cromossomo pela sensibilidade ao clavulanato. Os patógenos Gram-negativos hospitalares que comumente colonizam e causam doenças em recém-nascidos de MBPN (como *E. coli, Enterobacter, Klebsiella, Pseudomonas* e *Serratia*) têm sido cada vez mais detectados com essas enzimas de resistência. Os microrganismos providos de BLAE tornaram-se um problema significativo nas UTI adultas, e, desde 2000, houve múltiplos relatos de surtos de microrganismos produtores de BLAE nas UTIN, principalmente espécies de *Klebsiella*. Os fatores de risco para aquisição de microrganismos com BLAE incluem idade gestacional baixa e uso de cefalosporinas de terceira geração. As recomendações atuais para controlar surtos desses microrganismos consistem na restrição do uso de cefalosporinas de terceira geração e as mesmas medidas de controle de infecções (vigilância rotineira para colonização, separação em coortes e isolamento de neonatos colonizados) adotadas para controle do MRSA. O tratamento das infecções por microrganismos com BLAE deve incluir o parecer de um infectologista; os carbapenens, a cefepima e a piperacilina/tazobactam são atualmente os agentes mais eficazes, com taxas crescentes de co-resistência descritas para os aminoglicosídios e as fluoroquinolonas.

P. Prevenção de SIT. Além da mortalidade significativa, a SIT está associada a hospitalização prolongada e prognóstico geral mais reservado em neonatos de MBPN *versus* aqueles livres de infecção. Estudaram-se várias estratégias para reduzir as taxas de SIT.

1. **IGIV.** Múltiplos estudos exploraram a administração profilática de IGIV visando resolver a deficiência relativa de imunoglobulinas em neonatos de baixo peso ao nascer e prevenir SIT. Uma metanálise de 19 estudos revelou que, embora o uso de IGIV para prevenir SIT tenha resultado em redução de 3 a 4% dos casos de SIT, a intervenção não diminuiu a mortalidade nem outros desfechos sérios, e geralmente não é recomendada.
2. **GCSF.** Mostrou-se que o GCSF resolve a neutropenia associada à pré-eclâmpsia, e, desse modo, poderia reduzir a taxa de SIT nessa população de recém-nascidos. Um estudo do GM-CSF em neonatos prematuros com diagnóstico clínico de doença de início precoce não diminuiu a mortalidade, mas esteve associado à aquisição de menos infecções hospitalares durante as 2 semanas seguintes.
3. **Restrição de antibióticos.** A limitação do uso de antibióticos de amplo espectro em UTI neonatais, pediátricas e adultas esteve associada de maneira inconsistente a menores taxas de colonização de pacientes com microrganismos resistentes a antibióticos. Essa medida foi considerada bem-sucedida em relatos de surtos de microrganismos resistentes a antibióticos específicos, mas fracassou em outros relatos para reduzir a aquisição global de microrganismos resistentes a antibióticos. **Contudo, o aparecimento difuso de resistência por BLAE e β-lactamases do tipo AmpC em patógenos Gram-negativos hospitalares levou a uma maior consciência, entre infectologistas, do risco do uso empírico de cefalosporinas de terceira geração.** O rodízio de antibióticos usados no tratamento empírico não foi bem-sucedido na prevenção de SIT. Alguns estudos sugerem que a substituição de vancomicina por oxacilina no tratamento empírico de SIT provavelmente não causará morbidade significativa em neonatos de MBPN em virtude da baixa virulência do microrganismo, e poderá reduzir a aquisição e propagação de VRE e outros microrganismos resistentes a antibióticos.
4. **Práticas de higiene.** Relatou-se que o reforço das normas de lavagem das mãos, o uso de desinfetantes sem água para as mãos, a restrição de unhas postiças e esmaltes de unha e a separação em coortes e isolamento de pacientes colonizados com microrganismos resistentes diminuem o risco de SIT.

5. **Vancomicina profilática.** Uma metanálise de diversos estudos sobre a administração de baixa dose de vancomicina a recém-nascidos de MBPN demonstrou que a profilaxia com vancomicina reduziu a incidência de SIT total e infecções associadas a CONS, mas não melhorou a mortalidade nem a duração da hospitalização. O uso profilático da vancomicina na solução para manter o acesso IV foi explorado com algum sucesso na redução da infecção por CONS. Os cateteres impregnados de antibióticos atualmente não estão disponíveis para neonatos de MBPN. Existe a preocupação de que o uso difuso da vancomicina nessas aplicações levará ao aparecimento de microrganismos resistentes a ela.
6. A **instituição de alimentação enteral precoce** para neonatos de MBPN pode ter o maior efeito na redução da SIT ao diminuir a exposição à hiperalimentação e permitir o uso mais breve de cateteres centrais. A alimentação com **leite materno** também ajuda a reduzir as taxas de infecção hospitalar entre neonatos de MBPN, tanto por suas numerosas propriedades de proteção contra infecção (p. ex., imunoglobulina A [IgA] secretória, lactoferrina, lisozima) quanto ao promover o estabelecimento da alimentação enteral. Um estudo retrospectivo de coorte de 212 recém-nascidos de MBPN de um único centro revelou taxas menores de SIT naqueles que receberam leite materno (29%) *versus* neonatos alimentados com fórmula (47%).
7. "**Diretrizes para a prevenção de infecções relacionadas com cateteres intravasculares**" (Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections) revistas foram publicadas em 2002 e estão disponíveis na Internet em http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/110/5/e51. Essas diretrizes foram elaboradas por um grupo de trabalho interdisciplinar, incluindo membros da Academia Americana de Pediatria (AAP) e CDC, e fornece recomendações específicas para neonatos. Os tópicos abordados compreendem: técnicas de inserção de cateteres; cuidados a cateteres e seus locais de introdução; tipo e duração do uso de equipos de administração IV e soluções parenterais; duração do uso de cateteres umbilicais; indicações para remoção de cateter central; uso de agentes anti-sépticos e antimicrobianos profiláticos.

II. INFECÇÕES POR BACTÉRIAS ANAERÓBICAS.

As bactérias anaeróbicas compõem uma parcela significativa das floras oral, vaginal e gastrintestinal. Embora muitos anaeróbios sejam de baixa virulência, alguns microrganismos anaeróbicos causam SIP e SIT. Incluem o *B. fragilis, Peptostreptococcus* e *Clostridium perfringens*. Enterocolite necrosante e/ou perfuração intestinal podem ser complicadas por sepse por anaeróbios isolados ou em uma infecção polimicrobiana. Além de bacteremia, o *B. fragilis* pode causar abscessos abdominais, meningite, onfalite, celulite no local de monitores do couro cabeludo fetal, endocardite, osteomielite e artrite no recém-nascido.

A. Tratamento de infecções anaeróbicas. Bacteremia e/ou meningite são tratadas com antibióticos intravenosos; os abscessos e outras infecções focais muitas vezes exigem drenagem cirúrgica. O *B. fragilis* é um bastonete Gram-negativo e, embora as espécies de *Bacteroides* orais sejam sensíveis à penicilina, o *B. fragilis* geralmente requer tratamento com drogas como o metronidazol, cloranfenicol, clindamicina, cefoxitina ou imipenem. Cepas eventuais de *B. fragilis* também são resistentes a clindamicina, cefoxitina e/ou imipenem. A maioria das outras cefalosporinas e a vancomicina são ineficazes contra o *B. fragilis*. *Peptostreptococcus* e *Clostridium* são microrganismos Gram-positivos que são sensíveis à penicilina G. A ECN e as perfurações intestinais são tratadas com ampicilina, gentamicina e clindamicina a fim de instituir cobertura para o espectro de microrganismos que podem complicar essas doenças.

B. Tétano neonatal. Essa síndrome é causada pelo efeito da neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbica *Clostridium tetani*. A infecção pode ocorrer por invasão do cordão umbilical devida a um parto em condições insalubres ou cuidados inadequados do coto umbilical. Historicamente, é uma causa significativa de mortalidade neonatal nos países em desenvolvimento. Estima-se que, em 1998, ocorreram 215.000 mortes por tétano neonatal no mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu a meta de eliminação mundial do tétano neonatal para 2005. A meta foi alcançada em muitos países em desenvolvimento, mas o problema persiste em regiões remotas e assoladas pela pobreza, associado a inadequação da imunização materna com toxóide tetânico e ambientes insalubres para os partos. Essa doença é praticamente inexistente nos Estados Unidos. O último caso de tétano neonatal notificado nos Estados Unidos data de 1998, e foi causado pela aplicação de argila cosmética ao coto umbilical de um recém-nascido de mãe não vacinada. Os neonatos infectados apresentam hipertonia e espasmos musculares, incluindo trismo, resultando na incapacidade de alimentar-se. O tratamento consiste na administração de toxóide tetânico (500 U IM) e penicilina G (100 a 300.000 U/kg/dia por 10 a 14 dias), além de cuidados de apoio com ventilação mecânica, sedativos e miorrelaxantes. O tétano neonatal não confere imunidade ao tétano, e os lactentes necessitam receber as imunizações antitetânicas convencionais após a recuperação.

III. INFECÇÕES FÚNGICAS

A. Candidíase cutâneo-mucosa. As infecções fúngicas no recém-nascido a termo sadio geralmente limitam-se à doença cutâneo-mucosa causada por *C. albicans*. As espécies de *Candida* integram a flora comensal normal após o período neonatal e raramente causam doença séria no hospedeiro imunocompetente. A imaturidade das defesas do hospedeiro e a colonização com *Candida* antes do estabelecimento completo da flora intestinal normal provavelmente contribuem para a patogenicidade da *Candida* no recém-nascido. A colonização oral e gastrintestinal com *Candida* ocorre antes do aparecimento de candidíase oral (sapinho) ou dermatite das fraldas. A *Candida* pode ser adquirida através do canal de parto ou das mãos ou mama dos

cuidadores. Documentou-se a transmissão hospitalar no berçário, bem como por meio de mamadeiras e chupetas.

A **candidíase oral** no lactente pequeno é tratada com medicação antifúngica oral inabsorvível, que possui as vantagens de pouca toxicidade sistêmica e tratamento concomitante do trato intestinal. A **nistatina** suspensão oral (100.000 U/mL) é o tratamento padrão (1 mL aplicado em cada canto da boca 6/6 horas, durante no mínimo 10 a 14 dias). Idealmente, o tratamento é continuado por vários dias após a resolução das lesões. A **violeta de genciana** (a 1%, aplicada uma ou duas vezes) permanece um tratamento aprovado e eficaz para a candidíase, mas não elimina a colonização fúngica intestinal. Esse corante tópico caiu em desuso nos Estados Unidos; mancha a pele e a roupa, pode irritar a mucosa com uso prolongado e mostrou-se mutagênico *in vitro*. O **miconazol** gel oral (20 mg/g) é mais eficaz que a nistatina, mas não está disponível nos Estados Unidos. O **fluconazol** sistêmico é altamente eficaz no tratamento da candidíase cutâneo-mucosa crônica no hospedeiro imunocomprometido. Um estudo-piloto em 2002 demonstrou a superioridade do fluconazol oral sobre a nistatina suspensão para curar a candidíase oral em lactentes de resto sadios, mas o fluconazol atualmente não está aprovado para essa indicação. Os lactentes com candidíase oral intensa crônica refratária ao tratamento devem ser avaliados para imunodeficiência congênita ou adquirida subjacente.

A candidíase oral no **lactente alimentado ao seio** está freqüentemente associada a candidíase superficial ou ductal na mama da mãe. O tratamento concomitante da mãe e do lactente é essencial para eliminar a continuação da infecção cruzada. O aleitamento materno de neonatos a termo pode prosseguir durante o tratamento. As mães com candidíase ductal mamária que estejam fornecendo leite expresso a neonatos de MBPN devem ser aconselhadas a não fornecê-lo até que o tratamento seja instituído. O congelamento não elimina a *Candida* do leite humano expresso.

A **dermatite das fraldas por *Candida*** é tratada eficazmente com agentes tópicos como nistatina pomada a 2%, miconazol pomada a 2% ou clotrimazol creme a 1%. O tratamento concomitante com nistatina oral para eliminar a colonização intestinal muitas vezes é recomendado, mas não foi bem estudado. É razoável utilizar a terapia oral e tópica simultânea nos casos de dermatite das fraldas por *Candida* refratária.

B. Candidíase sistêmica. A candidíase sistêmica é uma forma séria de infecção hospitalar em recém-nascidos de MBPN. Dados recentes sobre a sepse por *Candida* de início tardio da Neonatal Research Network do NICHD mostrou que 7% de uma coorte de 4.579 neonatos com PN < 1.000 g apresentaram sepse ou meningite por *Candida*, causada principalmente por *C. albicans* e *C. parapsilosis*. Um terço desses neonatos morreu. A candidíase invasiva está associada a desfechos globais do neurodesenvolvimento mais reservados e taxas mais altas de retinopatia da prematuridade liminar, em comparação com neonatos de MBPN controles equivalentes. A colonização do trato gastrintestinal dos neonatos de baixo peso ao nascer freqüentemente precede a infecção invasiva, e os **fatores de risco da colonização e da doença invasiva** são semelhantes. Os fatores epidemiológicos mais significativos para SIT por *Candida* na coorte do NICHD foram PN < 1.000 g, retardo na alimentação enteral e exposição a cefalosporinas de terceira geração. Outros fatores clínicos incluem marcadores de gravidade da doença como Apgar no 5.° minuto < 5, choque, CIVD e intubação prolongada, bem como a presença de cateteres venosos centrais e a necessidade de nutrição parenteral e infusões de Intralipid. O uso de bloqueadores de H2 ou esteróides sistêmicos também foi identificado como fator de risco independente para o desenvolvimento de infecção fúngica invasiva.

1. **Microbiologia.** A candidíase disseminada é causada principalmente por *C. albicans* e *C. parapsilosis* em neonatos pré-termo, mas as infecções por *Candida tropicalis, Candida lusitaniae, Candida glabrata* e *Candida krusei* são citadas em dados recentes de vigilância dos CDC. A patogenicidade da *C. albicans* está associada à produção variável de uma série de toxinas, incluindo uma endotoxina. A *C. albicans* pode ser adquirida no período perinatal, bem como pós-natal. A *C. parapsilosis* surgiu como a segunda causa mais comum de candidíase neonatal disseminada nos últimos anos. Os estudos sugerem que a *C. parapsilosis* é primariamente um patógeno hospitalar, pois é adquirida em idade maior que a *C. albicans* e está associada a colonização através das mãos dos profissionais de saúde. No recente estudo do NICHD, as espécies fúngicas (principalmente *C. albicans versus C. parapsilosis*) não predisseram de maneira independente a morte ou deficiência do neurodesenvolvimento subseqüente, e demora na remoção de cateteres centrais esteve associada a taxas de mortalidade mais altas para SIT por *Candida*, independentemente da espécie.
2. **Manifestações clínicas.** Pode ocorrer candidíase devida a infecção *in utero*. A candidíase cutânea congênita pode apresentar-se com envolvimento intenso, difuso e descamativo da pele. A candidíase pulmonar pode ocorrer de maneira isolada ou com infecção disseminada, e apresenta-se como pneumonia grave. Contudo, a maioria dos casos de candidíase sistêmica apresenta-se como SIT em neonatos de MBPN, mais freqüentemente após a terceira semana de vida. As manifestações clínicas iniciais da **candidíase invasiva de início tardio** muitas vezes são inespecíficas e podem incluir letargia, aumento de apnéia ou necessidade de maior suporte ventilatório, má perfusão, intolerância alimentar e hiperglicemia. Pode haver hipertermia, um sinal incomum de sepse no recém-nascido de baixo peso ao nascer. As contagens total e diferencial de leucócitos podem ser normais no início da evolução da infecção, e embora a trombocitopenia seja um achado consistente, nem sempre está presente à apresentação. No início é difícil distinguir o quadro clínico da sepse causada por infecção por CONS, mas há

contraste com o início abrupto do choque séptico que freqüentemente acompanha a SIT causada por microrganismos Gram-negativos. A candidemia pode ser complicada por meningite e abscesso cerebral, bem como envolvimento dos órgãos-alvo rins, coração, articulações e olhos (endoftalmite). A taxa de letalidade da candidíase disseminada é alta em relação àquela das infecções por CONS e aumenta na presença de envolvimento do SNC.

3. **Diagnóstico.** A *Candida* pode ser cultivada em sistemas pediátricos convencionais de hemocultura; o tempo até a identificação de uma cultura positiva geralmente é de 48 horas, porém a identificação tardia (após 72 horas) ocorre com maior freqüência do que nas espécies bacterianas. Os tubos especializados de isolamento fúngico auxiliam na identificação da infecção fúngica, se for suspeitada, ao permitir cultura direta em meios seletivos. A cultura e a coloração fúngicas (preparação com KOH) de urina obtida por punção suprapúbica (PSP) podem ser úteis ao diagnóstico de candidíase sistêmica. As amostras de urina obtidas por saco coletor ou cateterismo vesical são difíceis de interpretar, pois são facilmente contaminadas com espécies colonizadoras. Obtivemos urina por PSP em neonatos de MBPN sob orientação ultra-sonográfica à beira do leito por segurança máxima. Antes de instituir tratamento antifúngico, deve-se obter LCR para realizar contagem celular e cultura fúngica.
4. **Tratamento.** A candidíase sistêmica é tratada com **anfotericina B**, 0,5 a 1 mg/kg/dia durante 7 a 14 dias após uma hemocultura negativa documentada e por períodos mais longos se houver infecção de órgãos-alvo. Todas as cepas comuns de *Candida*, exceto a *C. lusitaniae*, são sensíveis à anfotericina. Esse medicamento está associado a uma variedade de efeitos tóxicos imediatos e tardios dose-dependentes em crianças maiores e adultos, e pode causar flebite no local de infusão. Reações febris à infusão não costumam ocorrer no recém-nascido de baixo peso ao nascer (mas podem ocorrer anormalidades renais e eletrolíticas), e instituímos a infusão na dose mais alta de 1 mg/kg no início do tratamento de neonatos. A medicação é fornecida lentamente (em 4–6 horas) para minorar o risco de crises epilépticas e arritmias durante a infusão. Há uma maior experiência em neonatos de MBPN com as **preparações lipossômicas de anfotericina B**, e atualmente as utilizamos de maneira rotineira para a candidíase invasiva. Doses de 5 mg/kg/dia podem ser utilizadas sem toxicidade, e a medicação é fornecida durante 2 horas, com menos irritação no local de infusão. Há uma preocupação de que a anfotericina lipossômica não seria eficaz na candidíase renal. Recomenda-se que a doença do SNC seja tratada com um segundo agente adicional, comumente a **5'-fluorocitosina (flucitosina 5-FC) (100 a 150 mg/kg/dia) ou fluconazol (6 mg/kg/dia).** A flucitosina alcança boa penetração no SNC e parece ser segura em recém-nascidos, mas está disponível apenas para administração enteral, o que limita sua utilidade em neonatos de MBPN enfermos. Ocorreu toxicidade da medula óssea e fígado em adultos, a qual se correlaciona com níveis séricos elevados da droga. Podem-se monitorar os níveis séricos (desejáveis < 100 μg/mL). O uso de fluconazol é seguro em neonatos, e pode-se utilizá-lo com sucesso no tratamento primário da candidemia. Não deve ser utilizado enquanto a espécie de *Candida* não for definida, porque a *C. krusei* e a *C. glabrata* são freqüentemente resistentes ao fluconazol.

   A **remoção de cateteres centrais** quando a candidemia é detectada é essencial para erradicação da infecção. Retardo na remoção do cateter está associado a candidemia persistente e aumento da mortalidade.

   A **avaliação adicional** do recém-nascido com candidíase invasiva deve incluir ultra-sonografia renal e cerebral, para excluir a formação de abscesso fúngico, e exame oftalmológico, para excluir endoftalmite. Nos neonatos que são persistentemente fungêmicos a despeito da remoção de cateteres e tratamento apropriado, um ecocardiograma para excluir endocardite ou formação de vegetações é oportuno.
5. **Prevenção.** O uso parcimonioso de antibióticos de amplo espectro (particularmente as cefalosporinas) e de bloqueadores de H2 ajuda a prevenir a candidíase disseminada. Os CDC recomendam a troca das infusões de suspensão lipídica a cada 12 horas a fim de reduzir a contaminação microbiana; as soluções de nutrição parenteral e misturas lipídicas devem ser trocadas a cada 24 horas. Três estudos randomizados e três estudos retrospectivos de coortes sobre a administração profilática de fluconazol para prevenir infecção fúngica invasiva em recém-nascidos de MBPN foram publicados desde 2001. Todos eles demonstraram redução das taxas de colonização com espécies fúngicas, e a maioria também demonstrou redução das taxas de infecção fúngica invasiva. O maior estudo randomizado de neonatos de PN < 1.000 g demonstrou redução de 63% na colonização e redução estatisticamente significativa da doença fúngica invasiva (de 20% no grupo placebo para 0% no grupo tratado), sem quaisquer efeitos adversos. Uma metanálise dos três estudos randomizados também revelou redução do risco de morte antes da alta hospitalar no grupo tratado com fluconazol. Dois outros estudos tentaram alcançar esses mesmos objetivos com uso mais limitado de fluconazol. Um estudo comparou o uso de fluconazol duas vezes por semana com um esquema mais freqüente, e o outro utilizou o fluconazol em neonatos de MBPN apenas quando eles foram tratados com antibioticoterapia de amplo espectro por mais do que três dias. Ambos os estudos demonstraram menores taxas de colonização fúngica e doença fúngica invasiva com esses esquemas. Contudo, a implementação difusa de qualquer esquema de profilaxia com fluconazol tem sido limitada pelas preocupações acerca do aparecimento de espécies fúngicas resistentes aos azóis. Observou-se que quando os neonatos sob profilaxia se tornam colonizados ou manifestam doença fúngica invasiva, os isolados são mais provavelmente espécies de *Candida* não-*albicans*, menos sensíveis ao

fluconazol. Esses riscos devem ser ponderados com as conseqüências potencialmente graves da infecção fúngica invasiva (na coorte do NICHD, 73% dos neonatos com SIT fúngica morreram ou sobreviveram com deficiência significativa do neurodesenvolvimento) e com a freqüência de SIT fúngica em uma dada UTIN ao se tomar a decisão de implementar a profilaxia com fluconazol.

C. ***Malassezia furfur.*** Esse microrganismo é um dermatófito lipofílico que coloniza rapidamente recém-nascidos em unidades neonatais e é encontrado em 30 a 60% dos neonatos ao longo do tempo. A *M. furfur* requer ácidos graxos de cadeia longa exógenos para crescerem e contamina e prolifera facilmente em preparações lipídicas intravenosas, bem como nos cateteres usados na administração de lipídios. Causa uma síndrome séptica inespecífica. A *M. furfur* cresce mal em frascos pediátricos convencionais de hemocultura, mas o isolamento é otimizado pelo acréscimo de uma fonte lipídica nos frascos ou pelo emprego de sistemas de isolamento fúngico e acréscimo de azeite estéril aos meios seletivos. Na maioria dos casos relatados, a remoção do cateter central contaminado leva à cura; a anfotericina B é eficaz quando a simples remoção do cateter não resolve a fungemia.

IV. INFECÇÕES BACTERIANAS FOCAIS

A. **Infecções cutâneas.** O recém-nascido pode apresentar um variedade de exantemas associados a doenças bacterianas sistêmicas e focais. Os microrganismos responsáveis incluem todas as causas habituais de SIP (GBS, bastonetes entéricos Gram-negativos e anaeróbios) bem como microrganismos Gram-positivos que colonizam especificamente a pele — estafilococos e outros estreptococos. A colonização da pele do recém-nascido ocorre por microrganismos adquiridos da flora vaginal e do ambiente. A **sepse** pode ser acompanhada de manifestações cutâneas, como exantemas maculopapulosos, eritema polimorfo e petéquias ou púrpura. As **infecções localizadas** podem surgir em qualquer local da pele traumatizada: no couro cabeludo em lesões causadas por monitores fetais intraparto ou coleta de amostras de sangue para gasometria; no pênis e em tecidos circundantes devido a circuncisão; nos membros em locais de punção venosa ou instalação de acesso IV; e no coto umbilical (onfalite). Infecções cutâneas pustulosas generalizadas podem decorrer do *S. aureus*, às vezes de maneira epidêmica.

1. A **celulite** geralmente ocorre em locais traumatizados da pele, conforme mencionado no texto precedente. Eritema e/ou drenagem localizados em um recém-nascido a termo (p. ex., no local de eletrodo do couro cabeludo) são tratados com lavagem cuidadosa e anti-sepsia local com antibiótico tópico (bacitracina ou mupirocina pomada) e monitoração estreita. A celulite em pontos de acesso intravenoso ou punção venosa em neonatos prematuros deve ser tratada de maneira mais agressiva devida ao risco de propagação local e sistêmica, particularmente no neonato de MBPN. Se o recém-nascido prematuro com celulite localizada tiver aparência sadia, devem-se obter hemograma completo e hemocultura e administrar antibióticos intravenosos para oferecer cobertura principalmente à flora cutânea (isto é, oxacilina ou nafcilina e gentamicina). Se o MRSA for uma preocupação em determinado ambiente, deve-se substituir a nafcilina por vancomicina. Se as hemoculturas forem negativas, pode-se tratar o neonato por um total de 5 a 7 dias com resolução da celulite. Se a hemocultura identificar um microrganismo, deve-se realizar PL para excluir meningite e um exame físico minucioso para excluir osteomielite ou artrite séptica associada. O tratamento é guiado pelo microrganismo identificado (veja os Quadros 23B.1 e 23B.2).
2. **Pustulose.** A pustulose infecciosa geralmente é causada por *S. aureus*, e deve ser distinguida do exantema neonatal benigno, do eritema tóxico e da melanose pustulosa transitória (veja o Cap. 34). As pústulas são encontradas mais comumente nas axilas, nas virilhas e na área periumbilical; o eritema tóxico e a melanose pustulosa transitória têm distribuição mais generalizada. As lesões podem ter seu topo removido após limpeza estéril com Betadine ou clorexidina a 4%, e o conteúdo é aspirado e analisado por coloração de Gram e cultura. A coloração de Gram de pústulas infecciosas revela neutrófilos e cocos Gram-positivos, enquanto a coloração de Wright das lesões de eritema tóxico detecta predominantemente eosinófilos e ausência de microrganismos (ou alguns contaminantes). A coloração de Gram de lesões de melanose pustulosa transitória revela neutrófilos, mas nenhum microrganismo. As culturas de exantemas benignos serão estéreis ou mostrarão microrganismos contaminantes, como *S. epidermidis*. O tratamento da pustulose causada por *S. aureus* é ajustado à gravidade da infecção e ao estado do recém-nascido. Algumas lesões em um neonato a termo sadio são tratadas com mupirocina tópica e terapia oral com amoxicilina/clavulanato, dicloxacilina ou cefalexina. Lesões mais extensas, doença sistêmica ou pustulose em neonato prematuro exigem tratamento intravenoso com nafcilina ou oxacilina.

   Algumas cepas de *S. aureus* produzem toxinas que podem produzir **lesões bolhosas ou a síndrome da pele escaldada.** As alterações cutâneas advêm de disseminação local e sistêmica da toxina. Embora as hemoculturas possam ser negativas, devem-se fornecer antibióticos intravenosos (nafcilina ou oxacilina) até que a evolução da doença se conclua e as lesões cutâneas estejam se resolvendo.

   Os pediatras que diagnosticam pustulose infecciosa a um recém-nascido com menos de 2 semanas de idade devem notificar o caso à maternidade; **surtos epidêmicos devidos à aquisição hospitalar em berçários** muitas vezes são reconhecidos dessa forma, porque o exantema pode surgir somente depois da alta hospitalar. Quando tais surtos são reconhecidos no berçário ou na UTIN, devem-se consultar especialistas no controle de infecções hospitalares. As medidas apropriadas podem incluir culturas de vigilância dos funcionários e recém-nascidos e separação em coortes dos neonatos colonizados.

3. **Onfalite.** A onfalite caracteriza-se por eritema e/ou induração da área periumbilical, com secreção purulenta do coto umbilical. A infecção pode evoluir para celulite difusa da parede abdominal ou fasciite necrosante: descreveram-se complicações como peritonite, arterite ou flebite umbilical, trombose da veia hepática e abscesso hepático. Os microrganismos responsáveis abrangem espécies Gram-positivas e Gram-negativas. O tratamento consiste em investigação completa de sepse (hemograma, hemocultura, PL) e terapia intravenosa empírica com oxacilina ou nafcilina e gentamicina. Com evolução grave da doença, deve-se considerar uma cobertura mais ampla para Gram-negativos com uma cefalosporina ou piperacilina/tazobactam. Conforme mencionado em II.A, Tratamento de infecções anaeróbicas, a invasão do coto umbilical por *Clostridium tetani* sob condições de saneamento precário pode resultar em tétano no recém-nascido de uma mãe não imunizada.

B. **Conjuntivite (oftalmia neonatal).** Essa afecção refere-se à inflamação da conjuntiva no primeiro mês de vida. Os agentes causais incluem medicamentos tópicos (conjuntivite química), bactérias e o vírus herpes simples. A conjuntivite química é vista mais comumente no contexto da profilaxia com nitrato de prata, não requer tratamento específico e geralmente resolve-se dentro de 48 horas. As causas bacterianas incluem *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*, além de estafilococos, estreptococos e microrganismos Gram-negativos. Nos Estados Unidos, onde se realiza profilaxia rotineira da oftalmia neonatal ao nascimento, a incidência relatada dessa doença é de cerca de 1,6%. Nos países em desenvolvimento que não instituem a profilaxia, a incidência é de 20 a 25% e continua a ser uma causa importante de cegueira.

1. **Profilaxia contra conjuntivite infecciosa.** A solução de nitrato de prata a 1% (1 a 2 gotas em cada olho), eritromicina pomada oftálmica a 0,5% (tira de 1 cm em cada olho) e solução de povidona-iodo a 2,5% (1 gota em cada olho), administradas dentro de 1 hora após o nascimento, são eficazes na prevenção da oftalmia neonatal. Em um estudo que comparou esses três agentes realizado no Quênia, mostrou-se que a povidona-iodo foi um pouco mais eficaz contra *C. trachomatis* e outras causas de conjuntivite infecciosa, e igualmente eficaz contra *N. gonorrhoeae* e *Staphylococcus aureus*. A povidona-iodo esteve associada a menos conjuntivite não-infecciosa e é menos dispendiosa que os outros dois agentes; ademais, não leva ao desenvolvimento de resistência bacteriana. Em nossa instituição, na qual a maioria das mães recebe assistência pré-natal e as incidências de clamídia e gonorréia são baixas, utilizamos eritromicina pomada, principalmente porque a medicação não mancha. O nitrato de prata ou a povidona-iodo são os agentes preferidos nas áreas onde a incidência de *N. gonorrhoeae* produtora de penicilinase é alta.

2. ***N. gonorrhoeae.*** As mulheres grávidas devem ser submetidas à triagem da *N. gonorrhoeae* como parte da rotina de pré-natal. As mulheres de alto risco ou aquelas que não receberam assistência pré-natal devem realizar a triagem no parto. Caso se saiba que uma mãe tem infecção por *N. gonorrhoeae* não tratada, o recém-nascido deve receber **ceftriaxona, 25 a 50 mg/kg IV ou IM (máximo de 125 mg) ao nascimento.**

   A conjuntivite gonocócica apresenta-se com quemose, edema palpebral e exsudato purulento 1 a 4 dias após o nascimento. Pode ocorrer turvação da córnea ou panoftalmite. A coloração de Gram e a cultura de raspados conjuntivais confirma o diagnóstico. O tratamento de neonatos com conjuntivite gonocócica não complicada requer apenas uma dose de ceftriaxona (25 a 50 mg/kg IV ou IM, até no máximo 125 mg). Tratamento tópico adicional é desnecessário. Contudo, os neonatos com conjuntivite gonocócica devem ser hospitalizados e avaliados para doença invasiva (isto é, sepse, meningite, artrite). Abscessos do couro cabeludo podem advir da monitoração fetal interna. O tratamento dessas complicações consiste em ceftriaxona (25 a 50 mg/kg/dia IV ou IM 24/24 h) ou cefotaxima (25 mg/kg IV ou IM 12/12 h) por 7 a 14 dias (10 a 14 dias para a meningite). O recém-nascido e a mãe devem realizar triagem para infecção coincidente por *Chlamydia*.

3. ***C. trachomatis.*** As mulheres grávidas devem submeter-se a triagem da ***C. trachomatis*** como parte da rotina de pré-natal. Não se indica profilaxia para recém-nascidos de mães com infecção clamidial não tratada. A conjuntivite por *Chlamydia* é a causa mais comumente identificada de conjuntivite infecciosa nos Estados Unidos. Apresenta-se com graus variáveis de inflamação, secreção amarela e tumefação palpebral 5 a 14 dias após o nascimento. Cicatrizes conjuntivais podem se formar, mas a córnea em geral não é afetada. Em nossa instituição, diagnosticamos a *Chlamydia* por teste com sonda de DNA em raspados conjuntivais. Os métodos de imunofluorescência direta e imunoensaio ligado a enzima (ELISA) também estão disponíveis, mas a detecção baseada na cultura é tecnicamente exigente e demora vários dias. A conjuntivite por *Chlamydia* é tratada com **eritromicina oral base ou etilsuccinato, 40 mg/kg/dia dividido em 4 doses diárias durante 14 dias.** A terapia tópica isolada é inadequada, e desnecessária quando se institui tratamento sistêmico. Descreveu-se uma associação entre tratamento com eritromicina oral e estenose hipertrófica do piloro em lactentes com menos de 6 semanas. Os lactentes devem ser monitorados para esse distúrbio. A eficácia do tratamento é de aproximadamente 80%, e os neonatos devem ser avaliados para falha do tratamento e a necessidade de um segundo ciclo terapêutico. Os pacientes também devem ser avaliados para a presença concomitante de pneumonia por *Chlamydia*. O tratamento da pneumonia é igual ao da conjuntivite, além da assistência respiratória de apoio necessária.

4. **Conjuntivite por outras bactérias.** As outras causas geralmente são diagnosticadas por cultura do exsudato ocular. O *S. aureus*, a *E. coli* e o *H. influenzae* podem causar uma conjuntivite que costuma

ser facilmente tratada com pomadas oftálmicas locais (eritromicina ou gentamicina) sem complicação. Casos muito graves devidos ao *H. influenzae* podem exigir tratamento parenteral e avaliação de sepse e meningite. A *P. aeruginosa* pode causar uma forma rara e devastadora de conjuntivite que requer tratamento parenteral.

C. Pneumonia. O diagnóstico de **pneumonia neonatal** é um desafio. É difícil distinguir clinicamente a pneumonia bacteriana neonatal primária (que ocorre desde o nascimento) da sepse com comprometimento respiratório, ou radiograficamente de outras causas de dificuldade respiratória (doença da membrana hialina, retenção de líquido pulmonar fetal, aspiração de mecônio, aspiração de líquido amniótico). Opacificações focais persistentes na radiografia de tórax devidas a pneumonia neonatal são incomuns, e sua presença deve suscitar a consideração de causas não-infecciosas de opacificação pulmonar focal (como lesões císticas congênitas ou seqüestro pulmonar). As causas de pneumonia bacteriana neonatal são iguais às de SIP, e a antibioticoterapia geralmente é a mesma da sepse. O risco primário de infecção, os achados radiográficos e laboratoriais e, mais importante, a evolução clínica do recém-nascido devem ser levados em contato ao definir-se o diagnóstico de pneumonia neonatal.

O diagnóstico de **pneumonia hospitalar ou associada a respirador** em neonatos que dependem de respirador em virtude de doença pulmonar crônica ou outra afecção é igualmente difícil. A cultura das secreções traqueais em neonatos sob ventilação crônica pode fornecer uma variedade de microrganismos, incluindo todas as causas de SIP e SIT bem como microrganismos Gram-negativos (freqüentemente resistentes a antibióticos) que sejam endêmicos em uma determinada UTIN. Deve-se distinguir entre colonização das vias respiratórias e traqueíte ou pneumonia verdadeira. Os resultados de culturas devem ser considerados juntamente com o estado respiratório e sistêmico do recém-nascido, bem como os exames radiográficos e laboratoriais, ao se definir o diagnóstico de pneumonia hospitalar.

O ***Ureaplasma urealyticum*** deve ser mencionado em relação aos lactentes sob ventilação crônica. Esse microrganismo, integrante dos micoplasmas, freqüentemente coloniza a vagina de mulheres grávidas e está associado a corioamnionite, aborto espontâneo, parto prematuro e infecção no neonato prematuro. A infecção por *Ureaplasma* foi estudada como um fator contributivo para o desenvolvimento de infecções pulmonar crônica, mas o papel do microrganismo e o valor do diagnóstico e do tratamento são incertos. O *Ureaplasma* requer condições de cultura especiais e cresce dentro de 2 a 5 dias. Não é identificado em cultura bacteriana rotineira. É sensível à eritromicina, mas difícil de erradicar, e existem poucos dados disponíveis sobre a dose, a duração do tratamento e a eficácia terapêutica quando esse microrganismo é encontrado nas secreções traqueais. Apenas dois estudos randomizados pequenos do tratamento com eritromicina para prevenir doença pulmonar crônica foram publicados, e nenhum dos dois demonstrou alteração na incidência ou na intensidade da displasia broncopulmonar (DBP).

D. ITU. A incidência relatada de ITU no primeiro mês de vida varia entre 0,1 e 1%, porém talvez seja mais alta em neonatos pré-termo. As ITU podem ser secundárias à bacteremia, ou a bacteremia pode ser secundária à ITU primária. A incidência é mais alta em recém-nascidos do sexo masculino. Os microrganismos causais mais comuns são Gram-negativos, como a *E. coli*, mas os enterococos também causam ITU. A urocultura não é recomendada como parte rotineira da avaliação de SIP, mas é um componente essencial da avaliação de SIT (veja a seção I.N). Os sintomas mais comuns à apresentação em neonatos a termo e pré-termo maiores são febre, letargia e recusa alimentar; os neonatos pré-termo menores apresentam um quadro semelhante à SIT. Firma-se o diagnóstico com base no exame de urina e urocultura. A cultura de urina obtida por saco coletor ou fralda tem pouco valor, pois está contaminada com a flora cutânea e fecal. Devem-se obter amostras por cateterismo vesical ou PSP com técnica estéril. A orientação ultra-sonográfica pode ser útil durante a realização da PSP no neonato de MBPN. O tratamento empírico de neonatos a termo e pré-termo é semelhante ao de SIT (veja I.J); a escolha dos antibióticos e a duração do tratamento são guiados pelos resultados das culturas de sangue, urina e LCR. Se **apenas** a urocultura for positiva em recém-nascido a termo, o tratamento é concluído com medicação oral depois que o neonato estiver afebril. A duração do tratamento na ausência de cultura de sangue ou LCR positiva é de 10 a 14 dias. Recomenda-se que os lactentes com ITU realizem ultra-som renal e cistouretrografia miccional (CUGM) para identificar quaisquer anormalidades anatômicas ou funcionais subjacentes (p. ex., refluxo) que possam ter contribuído para o desenvolvimento de ITU. Os neonatos devem receber profilaxia de ITU com amoxicilina (10 a 20 mg/kg uma vez ao dia) após a conclusão do tratamento da ITU até que os exames de imagem sejam realizados.

E. Osteomielite e artrite séptica. Essas infecções focais são raras em recém-nascidos e podem advir de semeadura hematogênica no contexto de bacteremia, ou extensão direta a partir de uma fonte cutânea de infecção. Os microrganismos mais comuns são *S. aureus*, GBS e microrganismos Gram-negativos, como a *Neisseria gonorrhoeae*. Os sintomas incluem eritema e tumefação localizados e dor aparente ou ausência de movimentos espontâneos do membro afetado. O quadril, o joelho e o pulso são comumente envolvidos na artrite séptica, e o fêmur, o úmero, a tíbia, o rádio e a maxila são os ossos infectados mais comuns. A avaliação deve ser igual à de sepse, incluindo culturas de sangue, urina e LCR e de quaisquer lesões cutâneas purulentas. A aspiração com agulha de uma articulação infectada às vezes é possível, e radiografias simples e ultra-sonografia podem auxiliar no diagnóstico. O tratamento empírico é com nafcilina ou oxacilina e gentamicina e/ou, se MRSA for uma preocupação, vancomicina, e depois é ajustada a qualquer microrganismo identificado. As infecções articulares exigem comumente drenagem cirúrgica; o material

coletado é enviado para coloração de Gram e cultura à cirurgia. A duração do tratamento é de 3 a 4 semanas. Incapacidade significativa pode advir de lesão da articulação ou placa de crescimento.

Leituras Sugeridas

Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: Risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117(1):84–92.

Hyde TB, Hilger TM, Reingold A, et al. Trends in incidence and antimicrobial resistance of early-onset sepsis: Population-based surveillance in San Francisco and Atlanta. *Pediatrics* 2002; 110(4):690–695.

Isenberg SJ, Apt L, Wood M. A controlled trial of povidone-iodine as prophylaxis against ophthalmia neonatorum. *N Engl J Med* 1995; 332(9):562–566.

Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001; 345(23):1660–1666.

Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:201–213.

O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Pediatrics* 2002; 110(5):e51.

Stoll BJ, Hanson N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110 (2 Pt 1):285–291.

23C TUBERCULOSE

Jennifer L. Anderson, John P. Cloherty e Dara Brodsky

I. INCIDÊNCIA. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que um terço da população mundial está infectada pelo bacilo álcool-ácido-resistente (BAAR) *Mycobacterium tuberculosis*, com 8 milhões de casos novos e 2 milhões de mortes por ano (1,2). Entre 1985 e 1992, houve aumento de 20% dos casos notificados de **tuberculose (TB)** nos Estados Unidos (1). Esse aumento foi maior em adultos jovens e crianças e foi atribuído a cinco fatores: a epidemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV); imigração recente para os Estados Unidos de áreas com alta prevalência de TB; aumento da transmissão em instituições de alto risco (presídios, hospitais, casas de apoio e abrigos para moradores de rua); aparecimento da TB multirresistente; e redução dos serviços de saúde pública para TB (3).

As medidas estratégicas intensificadas instituídas em 1989 reduziram continuamente a incidência de TB nos Estados Unidos. De fato, houve apenas 14.093 casos notificados nesse país em 2005, a menor taxa desde o início das notificações em 1953 (4). Contudo, a meta dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de erradicar a TB dos Estados Unidos até 2010 permanece um desafio devido à desaceleração do declínio de TB de 7,1% por ano em 1993 a 2000 para 3,8% por ano em 2001 a 2005 (4). Ademais, o número de casos de TB multirresistente aumentou para 13,3% nos Estados Unidos, e continua a haver um aumento do número de casos de TB entre estrangeiros (4–6). O aumento da TB entre estrangeiros advém da imigração intensificada para os Estados Unidos e da emigração de países com taxas de TB mais altas (7).

A taxa de declínio de TB na população pediátrica não foi tão significativa quanto em adultos (5). De fato, as crianças estrangeiras menores de 5 anos sofreram a taxa mais alta de TB entre 1993 e 1998 entre diferentes faixas etárias (5). Como o grupo de risco mais alto para mortalidade por TB é o de pacientes < 5 anos, e a TB não tratada no recém-nascido é fatal em 40 a 50% dos casos, os pediatras e neonatologistas devem manter alto índice de suspeição dessa doença.

II. TRANSMISSÃO E PATOGENIA. A TB é transmitida por núcleos de gotículas respiratórias, que podem permanecer suspensos no ar por várias horas. Sob condições normais, os microrganismos *M. tuberculosis* são transmissíveis apenas de locais da doença no sistema respiratório: laringe, brônquios e interstício pulmonar. O risco de infecciosidade da TB pulmonar aumenta se o esfregaço do escarro for positivo para BAAR, além da cultura positiva; se a radiografia de tórax mostrar cavidades pulmonares; ou se houver um período prolongado de sintomas sem tratamento (8). A TB extrapulmonar atua como fonte de transmissão apenas raramente, o que

está relacionado com procedimentos clínicos/cirúrgicos que criam aerossóis de tecido infectado. Uma exceção rara porém crítica é a transmissão congênita, que pode advir de TB geniturinária oculta ou hematogênica materna.

O **estágio de incubação** ocorre depois que uma pessoa se torna infectada após exposição a um indivíduo com TB pulmonar contagiosa (3). Em geral, a exposição tem de ser próxima (p. ex., em ambiente fechado) por um longo período (p. ex., 1 dia ou mais de exposição cumulativa). Após serem inspiradas por um novo hospedeiro, as gotículas respiratórias menores seguem para os alvéolos, onde são ingeridas por macrófagos alveolares; a maioria dos bacilos é destruída, enquanto os demais bacilos se multiplicam. Após a morte celular, os microrganismos são liberados e podem propagar-se para os linfonodos regionais e a corrente sanguínea. Durante esse estágio de incubação, o teste cutâneo tuberculínico com derivado protéico purificado (PPD) permanece negativo (caso a pessoa não tenha sido sensibilizada previamente) e a radiografia de tórax (RXT) é normal. À medida que a sensibilidade imunológica às micobactérias se desenvolve, o resultado do teste cutâneo tende a tornar-se positivo, e dentro de 8 semanas, a sensibilidade é detectável por meio do teste cutâneo na maioria dos indivíduos recém-infectados. A sensibilidade à tuberculina pode demorar mais tempo para desenvolver-se em neonatos e crianças (3). Em todas as faixas etárias, uma vez estabelecida a infecção, a RXT pode ser normal ou minimamente anormal, em virtude de linfonodos aumentados ou infiltrados locais (3).

A infecção inicial pode, então, evoluir diretamente para TB-**doença**. A probabilidade de evolução direta para a doença é elevada por imunidade celular enfraquecida (infecção por HIV, período neonatal, terapia crônica com esteróides em altas doses, tratamento com drogas inibidoras do fator de necrose tumoral α, imunossupressão para prevenção de rejeição de transplante de órgão). Em qualquer indivíduo que tenha se infectado recentemente, a TB-doença pode surgir após um período quiescente (latente). Em cerca de metade dos casos, isso ocorre dentro de 2 anos. Portanto, o tratamento da infecção latente é oferecido àqueles com infecção dentro dos últimos 2 anos, demonstrada por diagnóstico da infecção após exposição conhecida recente ou por conversão do teste cutâneo. A doença pode demorar décadas para manifestar-se, supostamente após declínio intercorrente da imunidade (6). A reativação da infecção latente é mais provável em indivíduos com doenças subjacentes específicas, como, por exemplo, silicose pulmonar e diabetes. Embora envolva apenas os pulmões em dois terços dos casos, a TB-doença pode afetar qualquer sistema orgânico. As manifestações extrapulmonares da TB são mais comuns em pacientes imunossuprimidos e ocorre em 25 a 35% dos lactentes e das crianças pequenas com a doença (7).

III. TUBERCULOSE MATERNA.

III. TUBERCULOSE MATERNA. Deve-se fazer uma distinção clara entre tuberculose-infecção latente (TBIL) e TB-doença. O diagnóstico, o tratamento e as implicações sanitárias são diferentes. A TBIL é comum em populações que estão sob risco de exposição, e não é uma ameaça imediata à mãe, ao feto ou ao recém-nascido ou à comunidade mais ampla. O diagnóstico de TBIL cria oportunidades para prevenir uma futura TB-doença, mas isso requer sistemas de assistência médica capazes de supervisionar o tratamento da TBIL. As secretarias de Saúde Pública podem assumir esse papel ou oferecer consultoria. Em contraste com a TBIL, a TB-doença é rara, mas é uma ameaça imediata à mãe e ao feto ou ao recém-nascido, e cria um perigo para o controle de infecções na instituição de saúde e na comunidade mais ampla.

A. Tuberculose-infecção latente

1. **Diagnóstico (PPD).** Deve haver um baixo limiar para solicitar o PPD em mulheres grávidas. O teste cutâneo deve ser realizado em todas as mulheres grávidas que forem expostas a alguém com TB; sejam imigrantes de áreas com alta incidência de TB; tenham maior suscetibilidade à TB em razão de infecção por HIV, diabetes, gastrectomia; vivam em área de alta prevalência; ou trabalhem em uma profissão com alta probabilidade de exposição (9). A gravidez não modifica a resposta ao teste cutâneo tuberculínico, e não se observaram efeitos adversos do teste tuberculínico nas mulheres ou em seus neonatos (3).

   Uma reação positiva ao PPD em mulher assintomática é o método mais comum de diagnóstico da TB-infecção durante a gravidez nos Estados Unidos. Quarenta e oito a 72 horas após a aplicação do PPD (5 unidades), o resultado positivo é definido da seguinte da maneira:

   a. Induração $\geq$ 5 mm se a pessoa for imunossuprimida (p. ex., HIV-soropositiva), for contato íntimo de paciente(s) com TB-doença contagiosa ou tiver lesões pulmonares fibróticas à radiografia.
   b. Induração $\geq$ 10 mm se a pessoa for usuária de drogas intravenosas, tiver uma doença clínica subjacente (como insuficiência renal crônica, diabetes mellitus, desnutrição, leucemia, gastrectomia), for estrangeira de uma região com alta prevalência de TB, for residente em casa de apoio ou abrigo, viver em uma região com carência de assistência médica ou for profissional de saúde em áreas de alto risco.
   c. Induração $\geq$ 15 mm sem fatores de risco (3,9).

   Sempre que o PPD for reator, é essencial determinar se o resultado decorre de TBIL ou TB-doença. Deve-se obter anamnese completa para avaliar a presença de manifestações clínicas de TB-doença. Além disso, deve-se realizar RXT (veja III.B).

2. **Tratamento** (6,10,11). Existe alguma controvérsia sobre a conveniência de tratar **mulheres grávidas assintomáticas com PPD positivo, escarro negativo e RXT normal.** Como o tratamento com isoniazida (INH) está associado a hepatite durante a gravidez, alguns especialistas acreditam que o tratamento deve ser adiado até depois do parto se a gestante for imunocompetente, não tiver exposição conhecida à TB e for sadia nos demais aspectos. Por outro lado, uma mulher grávida que tenha tido

conversão recente de seu PPD (nos últimos 2 anos), seja contato recente de uma pessoa contagiosa ou esteja imunossuprimida (p. ex., HIV-soropositiva) deve receber INH e piridoxina por 9 meses a partir do segundo trimestre. A TB-doença deve ser excluída antes do início do tratamento.

B. **Tuberculose-doença**

1. **Diagnóstico**

a. **Radiografia de tórax.** Se o teste cutâneo tuberculínico for positivo ou se houver evidências clínicas de TB, deve-se obter RXT para determinar se há doença ativa. Um escudo abdominal é essencial para proteger o feto dos raios X. Os achados radiográficos compatíveis com doença ativa incluem adenopatia, infiltrados focais ou multinodulares, cavitação e expansão reduzida dos lobos superiores dos pulmões (9). Como os achados radiográficos podem ser normais a despeito da TB-doença, avaliação adicional (p. ex., culturas de escarro) é necessária se houver sintomas.

b. **Sinais e sintomas maternos.** As manifestações clínicas da TB durante a gravidez são idênticas às de mulheres não-grávidas. Embora muitas mulheres sejam assintomáticas, os sintomas possíveis abrangem tosse (74%), perda ponderal (41%), febre (30%), mal-estar e fadiga (30%) ou hemoptise (20%) (12). Mal-estar, fadiga e vômitos são facilmente confundidos com outros distúrbios associados à gestação. O envolvimento extrapulmonar pode provocar mastite, TB miliar, meningite tuberculosa e, mais comumente, envolvimento de linfonodos, ossos ou rins.

c. **Cultura.** Toda mulher grávida suspeita de TB (PPD positivo, RXT suspeita ou positiva e/ou manifestações clínicas) deve coletar três amostras de escarro no início da manhã, que serão submetidas a coloração para BAAR, cultura (o isolamento demora até 6 semanas) e antibiograma (7,12). Como 5 a 10% das mulheres grávidas com TB apresentam doença extrapulmonar, uma avaliação completa é imprescindível, e, se indicadas, biopsias de linfonodos ou fígado devem ser obtidas para baciloscopia e cultura. Um exsudato fibrinoso peritoneal durante o parto cesáreo ou infecção da placenta auxilia no diagnóstico de TB na mãe e/ou no neonato. Se houver evidências de TB ativa, os contatos íntimos devem ser avaliados para a doença.

2. **Tratamento** (6,10,11) (veja a Fig. 23C.1). Se a TB ativa for diagnosticada durante a gravidez (cultura positiva, evidências clínicas ou radiográficas), recomenda-se tratamento inicial imediato com INH, rifampicina (RIF) e etambutol (EMB). A piridoxina (50 mg ao dia) é acrescentada ao esquema devido à maior necessidade dessa vitamina (B_6) durante a gravidez e porque ajuda a prevenir a neuropatia relacionada com a INH. A duração da administração de cada droga depende dos resultados da sensibilidade do microrganismo. Se os bacilos forem sensíveis a INH e RIF, deve-se suspender o EMB e continuar a INH e RIF por 9 meses. Se os bacilos forem sensíveis a apenas um medicamento (INH ou RIF), aquela droga e o EMB são mantidos por 12 a 18 meses. Na presença de manifestações extrapulmonares, o tratamento prolongado pode ser oportuno. Todos os pacientes com TB ativa devem ser isolados em quarto com sistema independente de tratamento do ar e pressão do ar negativa (13). Notifique a Secretaria Municipal de Saúde, de modo que se possa realizar investigação dos contatos.

INH, RIF e EMB parecem ser relativamente seguros para o feto, e o benefício do tratamento sobrepuja o risco em potencial para ele. Embora freqüentemente usada para tratar a TB, a estreptomicina (STREP) é contra-indicada em mulheres grávidas porque pode causar ototoxicidade no feto. Não existem dados sobre os efeitos da pirazinamida (PZA) na gravidez, portanto deve-se evitá-la se possível. Consulte um especialista se uma mulher grávida tiver TB multirresistente e, por conseguinte, exigir tratamento com medicamentos que costumam ser contra-indicados na gestação ou têm efeitos fetais desconhecidos. Embora os medicamentos anti-TB sejam excretados no leite materno, a quantidade transmitida é baixa e tem pouco efeito no recém-nascido. Para todos os pacientes com TB-doença, indica-se supervisão do tratamento pela Secretaria de Saúde ou observação direta das doses (DOTS).

IV. TUBERCULOSE DO FETO OU RECÉM-NASCIDO

A. **Patogenia** (7,9,10,14). Embora a **TB congênita** seja rara (~300 casos notificados), ela pode ser adquirida das seguintes maneiras:

1. Disseminação hematogênica através da veia umbilical a partir da placenta infectada para o fígado e os pulmões fetais (também pode acometer o trato gastrintestinal, a medula óssea, a pele ou os nodos mesentéricos).
2. Aspiração ou ingestão de líquido amniótico infectado, *in utero* ou no momento do nascimento, levando à infecção primária dos pulmões ou do trato gastrintestinal. A TB congênita é mais freqüentemente diagnosticada em recém-nascido de mãe com endometrite tuberculosa ou TB miliar.

O diagnóstico de TB congênita requer a presença de lesões de TB na primeira semana de vida, lesões hepáticas primárias, TB placentária ou genital materna ou exclusão da transmissão pós-natal após investigação extensa. Se nenhum desses achados estiver presente, a infecção provavelmente foi adquirida no **período pós-natal** das seguintes maneiras:

a. Inalação (mais comum) ou ingestão de gotículas respiratórias infectadas.

b. Contaminação de pele ou mucosas traumatizadas.

B. **Sinais e sintomas neonatais** (3). As manifestações clínicas de TB no neonato variam em relação à duração, ao mecanismo e à localização da infecção. Embora possam estar presentes ao nascimento, os sintomas são observados mais comumente na segunda ou terceira semana de vida. As manifestações clínicas

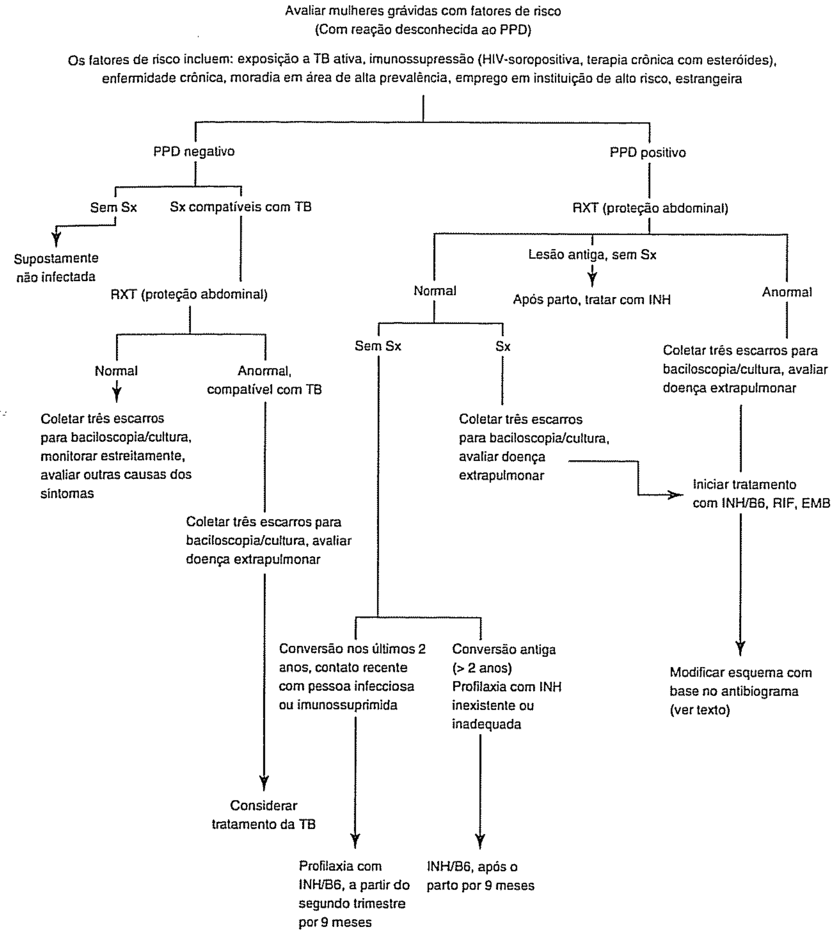


Fig. 23C.1 Diagnóstico e tratamento da tuberculose em mulheres grávidas. PPD = derivado protéico purificado; TB = tuberculose; HIV = vírus da imunodeficiência humana; INH = isoniazida; RIF = rifampicina; EMB = etambutol; RXT = radiografia de tórax; Sx = sintomas. Dados das refs. (3,8,9).

com freqüência são inespecíficas e incluem hepatoesplenomegalia (76%); dificuldade respiratória (72%); febre (48%); linfadenopatia (38%); distensão abdominal (24%); letargia e irritabilidade (21%); secreção auricular (17%); e pápulas cutâneas (14%). Ademais, podem ocorrer apnéia, atraso do crescimento, icterícia e sinais do sistema nervoso central. A infecção é mais propensa a disseminar-se em neonatos do que em crianças maiores e adultos.

A maioria dos recém-nascidos infectados exibe RXT anormal (infiltrados ou padrão miliar em 50%), e quase todos eles terão PPD inicial negativo. O PPD (5 unidades, 0,1 mL) tem maior probabilidade de ser positivo (definido em crianças < 4 anos de idade como ≥ 10 mm) se a infecção estiver presente há 4 a 6 meses. Devem-se realizar colorações para BAAR e culturas no sangue, urina, três aspirados gástricos no início da manhã, aspirados traqueais e líquido cefalorraquidiano (LCR). Provas de função hepática anormais sugerem doença disseminada. Tecido de linfonodos, fígado, pulmão, medula óssea, lesões cutâneas e placenta podem revelar microrganismos ao exame patológico e à cultura. Deve-se realizar antibiograma de qualquer microrganismo isolado nessas culturas, bem como dos microrganismos isolados das culturas maternas. Se todos os esfregaços diretos forem negativos e o recém-nascido estiver enfermo, deve-se instituir o tratamento antituberculose até que o diagnóstico de TB seja excluído. Deve-se realizar teste do HIV em todos os neonatos com TB porque o esquema terapêutico é mais longo se houver co-infecção.

C. Manejo

1. **TB congênita** (7,11) (veja o Quadro 23C.1). Os neonatos suspeitos de TB devem realizar teste cutâneo tuberculínico, RXT, punção lombar e culturas como parte do manejo inicial. Ademais, devem-se obter cultura e exame histológico da placenta. Institua o tratamento do neonato com INH, RIF, PZA e um aminoglicosídio como amicacina. O esquema inicial oferece cobertura ampla, porque os neonatos estão sob risco mais alto de TB extrapulmonar (p. ex., meningite, TB miliar, doença osteoarticular). Se a TB extrapulmonar for diagnosticada, o neonato deve receber esse esquema ampliado por 2 meses, seguidos por 7 a 10 meses de INH e RIF. Os corticosteróides devem ser acrescentados se a meningite tuberculosa for confirmada. Se o neonato tiver TB multirresistente, recomenda-se freqüentemente um esquema quádruplo prolongado (12–18 meses) em colaboração com um especialista em TB. Como a taxa de identificação do bacilo em culturas neonatais é baixa, o clínico pode ter de basear-se no antibiograma materno para determinar o tratamento. Em contraste com as crianças maiores, que possuem níveis de piridoxina adequados, os lactentes alimentados ao seio que estão sendo tratados com INH devem receber piridoxina devido aos níveis relativamente baixos dessa vitamina no leite materno. Deve-se considerar o isolamento dos neonatos com TB congênita, porque eles costumam ter um alto inóculo de microrganismos no aspirado traqueal (13). Consulte um especialista em TB durante o tratamento neonatal.
2. **Recém-nascido assintomático, infecção ativa na mãe** (7,15). Pesquise evidências clínicas de TB no recém-nascido, aplique um PPD, obtenha RXT, envie três aspirados gástricos para baciloscopia e cultura, realize punção lombar e examine a placenta à procura de microrganismos. Se houver evidências de doença neonatal, o recém-nascido deve receber tratamento para TB congênita (veja IV.C.1); se não houver evidências de doença neonatal, o neonato está sob alto risco e deve receber INH diariamente. Se o bacilo for resistente à INH, forneça RIF por 6 meses. Se o bacilo for resistente à INH e RIF, consulte um especialista.

   Continua-se o tratamento com INH no lactente até que a mãe tenha culturas negativas por 3 a 4 meses. Nessa época, se o lactente tiver PPD positivo sem evidências clínicas ou radiográficas de TB, continua-se a INH por um total de 9 meses (12 meses se o lactente for HIV-soropositivo). Em contrapartida, se o lactente tiver PPD negativo, pode-se suspender a INH se a mãe mostrar boa adesão e sua resposta clínica ao tratamento for adequada. Repete-se o teste cutâneo após 3 meses e, se positivo, reavalia-se a presença de doença no lactente. Em todos os cenários, a monitoração clínica estreita do recém-nascido é essencial.

   Tão logo a mãe seja diagnosticada com TB ativa, notifique a Secretaria Municipal de Saúde, a fim de desencadear uma investigação de contatos, e separe o recém-nascido da mãe. Depois que o neonato estiver recebendo quimioterapia, a continuação do isolamento é desnecessária, a menos que a mãe esteja gravemente enferma, mostre baixa adesão ou tenha TB multirresistente. Quando o neonato e a mãe são reaproximados, os neonatos alimentados ao seio devem receber piridoxina.
3. **Recém-nascido assintomático, mãe com PPD positivo e RXT anormal** (11,15). Separe o neonato da mãe até que ela tenha sido avaliada. Se a mãe tiver TB ativa, siga o protocolo descrito em IV.C.2. Caso a mãe tenha doença pulmonar inativa, o recém-nascido está sob baixo risco de infecção e não requer tratamento. Contudo, se a mãe não tiver sido tratada no passado, ela precisa de tratamento para prevenir reativação. Avalie os membros do domicílio à procura de TB. Monitore o neonato estreitamente com PPD (de 3 em 3 meses por 1 ano, depois anualmente) e avaliações clínicas freqüentes.
4. **Recém-nascido assintomático, mãe com PPD positivo, escarro negativo e RXT normal** (7,15). Nessa situação, o neonato não é separado da mãe. Embora a mãe necessite de INH após o parto, o recém-nascido não requer tratamento. Os membros do domicílio devem ser avaliados para TB. Se a doença não puder ser excluída nos membros do domicílio ou for detectada na família, testes cutâneos adicionais são necessários no neonato.
5. **Neonato com exposição à TB no berçário** (7). Embora os neonatos expostos à TB no berçário corram baixo risco de adquirir a doença, pode ocorrer infecção. Se a exposição for considerada significativa, o recém-nascido deve realizar teste cutâneo e, ainda que negativo, ser tratado com INH por 3 meses. Então, repete-se o teste cutâneo; se continuar negativo, pode-se interromper o tratamento. Se o PPD for positivo, o neonato deve ser tratado com INH por 9 meses, com monitoração clínica estreita. A fim de prevenir a transmissão da TB no berçário, os profissionais devem realizar teste cutâneo anualmente.

V. BACILO DE CALMETTE-GUÉRIN (BCG)

(11,16). O BCG é uma vacina de bacilos vivos atenuados preparada a partir do *Mycobacterium bovis*. Embora recentemente tenha-se mostrado que a vacinação com BCG previne formas graves da TB em crianças, sua eficácia na prevenção da doença pulmonar em adolescentes e adultos permanece incerta. A vacinação é adotada atualmente em mais de 100 países, porém suas indicações nos Estados Unidos são limitadas a grupos específicos que satisfaçam critérios definidos: (i) lactentes e crianças (PPD-negativos e HIV-soronegativos) com exposição prolongada a pessoas contagiosas não tratadas ou tratadas com esquema ineficaz ou pessoas contagiosas com TB multirresistente se a remoção da fonte for impossível; ou (ii) indivíduos não-reatores à tuberculina que trabalham em abrigos para moradores de rua ou instituições de assistência médica em áreas de alto risco para TB multirresistente (desde que as precauções de controle de infecções não tenham sido bem-sucedidas).

QUADRO 23C.1 Medicamentos Comumente Usados no Tratamento da TB-infecção em Neonatos e Crianças (11)

Droga	Atividade	Dose (mg/kg/dia)	Efeitos colaterais
Isoniazida (INH) Comprimidos (100 ou 300 mg) (xarope instável), também IM	Bactericida	10–15 (ou 20–30 mg/kg duas vezes por semana)	Neuropatia periférica, hepatotoxicidade, reatividade alérgica
Rifampicina (RIF) Cápsulas (150 ou 300 mg) (xarope instável), também IV	Bactericida	10–20 (ou 10–20 mg/kg duas vezes por semana)	Coloração alaranjada dos líquidos corporais, hepatotoxicidade, vômitos, trombocitopenia
Pirazinamida (PZA) Comprimidos (500 mg)	Bactericida	20–40 (ou 50 mg/kg duas vezes por semana)	Hepatotoxicidade, hiperuricemia
Estreptomicina (STREP) 400 mg/mL em ampolas de 2,5 mL	Bactericida	20–40 IM (uso máximo por 12 semanas)	Ototoxicidade, nefrotoxicidade, exantema Monitorar função renal e triagens auditivas
Etambutol (EMB) Comprimidos (100 ou 400 mg)	Bacteriostático, bactericida (doses mais altas)	15–25 (ou 50 mg/kg duas vezes por semana)	Neurite óptica, reatividade alérgica, sintomas gastrintestinais Monitorar campos e acuidade visuais e discriminação das cores

Antes de administrar a vacina BCG, consulte um especialista local em TB. Quando o BCG é fornecido, siga atentamente as instruções do prospecto. Os lactentes < 2 meses de idade não necessitam de teste tuberculínico (a menos que se suspeite de infecção congênita), enquanto as crianças maiores tipicamente precisam de um PPD negativo antes de receber o BCG. Os neonatos com idade < 30 dias devem receber metade da dose recomendada. Se as indicações para vacinação persistirem após 1 ano de idade, eles devem receber uma dose plena da vacina se seu PPD for < 5 mm. Os dados preliminares sugerem que o BCG pode ter eficácia mínima em neonatos prematuros. Os pacientes com queimaduras ou infecção cutânea generalizada não devem receber BCG. Nos Estados Unidos, o BCG também é contra-indicado em pessoas infectadas pelo HIV, recém-nascidos de mães HIV-soropositivas e pessoas em uso de corticosteróides em altas doses. Fora dos Estados Unidos, a OMS recomenda que as crianças infectadas pelo HIV assintomáticas em áreas com alta incidência de TB devam receber o BCG. Devido aos efeitos desconhecidos do BCG sobre o feto, a vacina não é recomendada durante a gravidez.

Após a vacinação com BCG, freqüentemente ocorre a formação de uma pústula no local de injeção dentro de 3 semanas, que muitas vezes evolui para uma cicatriz permanente. Outras complicações são infreqüentes, mas podem incluir ulceração no local de injeção, linfadenite e possível osteíte; a disseminação do BCG pode ocorrer em pacientes com imunodeficiência grave. As reações adversas são tratadas com medicamentos anti-TB em colaboração com um especialista em TB. Notifique todas as reações adversas ao fabricante.

Recomenda-se que a reatividade à tuberculina após a vacinação com BCG seja documentada. O teste inicial deve ser realizado 3 meses após a injeção e o tamanho da induração deve ser documentado. No futuro, se a induração do PPD aumentar (≥ 10 mm se idade < 35 anos; ≥ 15 mm se idade ≥ 35 anos), deve-se suspeitar de TB-infecção recém-adquirida. Embora a administração de BCG possa limitar a utilidade diagnóstica futura do PPD, os estudos mostraram que a maioria das crianças que recebem o PPD na lactância tem PPD negativo aos 5 anos de idade.

AGRADECIMENTOS

Os autores desejam agradecer a John A. Jereb, MD, FAAP (Division of Tuberculosis Elimination, Centers for Disease Control and Prevention), por sua revisão crítica deste manuscrito.

Referências

1. Small PM, Fujwara PI. Management of TB in the US. *N Engl J Med* 2001; 345(3):189.
2. Dye C, Scheele S, Dolin P, et al. Global burden of tuberculosis. *JAMA* 1999; 282:677.
3. Starke JR. Tuberculosis. *Clin Perinatol* 1997; 24(1):107.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in tuberculosis — united states, 2005. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2006; 55(11):305–308.
5. Talbot ET, Moore M, McCray E, et al. Tuberculosis among foreign-born persons in the US, 1993–1998. *JAMA* 2000; 284(22):2894.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Core curriculum on TB. Available at: http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/corecurr/. Accessed 2006.
7. Starke JR, Smith MD. Tuberculosis. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.
8. Abernathy RS. Tuberculosis: An update. *Pediatr Rev* 1997; 18(2):50.
9. Riley L. Pneumonia and TB in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(1):119.
10. Laibl VR, Sheffield JS. Tuberculosis in pregnancy. *Clin Perinatol* 2005; 32:739–747.
11. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, ed. *2006 Red book: Report of the committee on infectious diseases*, 27th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2006:678.
12. Jacobs RF, Abernathy RS. Management of TB in pregnancy and the newborn. *Clin Perinatol* 1988; 15(2):305.
13. Guidelines for preventing the transmission of mycobacterium tuberculosis in heath-care settings, 2005 (www.cdc.gov/nchstp/tb/Federal_Register/New_Guidelines/TBICGuidelines.pdf). Accessed 2005.
14. Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, et al. Congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330(15):1051.
15. Mallory MD, Jacobs RF, Congenital tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 1999;10(3): 177.
16. Centers for Disease Control and Prevention. The role of BCG vaccine in the prevention and control of TB in the US. *Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45(RR-4):1–18.

SÍFILIS

Louis Vernacchio

23D

I. FISIOPATOLOGIA

A. A **sífilis adquirida** é uma infecção sexualmente transmissível causada pelo espiroqueta *Treponema pallidum*. O período de incubação é tipicamente de cerca de 3 semanas, mas varia de 9 a 90 dias. A doença possui três estágios clinicamente reconhecíveis.

1. A **sífilis primária** manifesta-se por um ou mais cancros (úlceras endurecidas indolores) no local de inoculação, tipicamente na genitália, no ânus ou na boca. Muitas vezes acompanha-se de linfadenopatia regional.
2. A **sífilis secundária** ocorre 3 a 6 semanas após o aparecimento do cancro, com freqüência após a resolução deste. O estágio secundário caracteriza-se por exantema polimorfo, mais comumente maculopapuloso, generalizado e incluindo as palmas e plantas. Dor de garganta, febre, cefaléia, linfadenopatia difusa, mialgias, artralgias, alopecia, condilomas planos e placas nas mucosas também podem estar presentes. Os sintomas remitem sem tratamento. Alguns pacientes manifestam recorrências das manifestações da sífilis secundária.
3. A **sífilis latente** é definida como os períodos sem sintomas clínicos porém com evidências sorológicas positivas da infecção. Um período latente variável geralmente sucede as manifestações da sífilis secundária, às vezes interrompido por recorrências dos sintomas secundários.
4. A **sífilis terciária** em geral ocorre 4 a 12 anos após o estágio secundário e caracteriza-se por gomas — lesões localizadas e não-progressivas que podem surgir na pele, nos ossos ou nas vísceras. Acredita-se que tais lesões advenham de uma reação imunológica marcante. O estágio terciário também pode ser caracterizado por sífilis cardiovascular, especialmente inflamação dos grandes vasos.
5. A **neurossífilis** pode ocorrer em qualquer estágio da doença. As manifestações iniciais incluem meningite e doença neurovascular. As manifestações tardias incluem demências, doença da coluna posterior da medula espinhal (*tabes dorsalis*) e crises epilépticas, entre outras.

B. A **sífilis congênita** resulta da transferência transplacentária do *T. pallidum*. O risco de transmissão para o feto correlaciona-se principalmente com a duração da infecção materna — quanto mais recente a infecção da mãe, maior a probabilidade de que haverá transmissão para o feto. Durante os estágios primário e secundário da sífilis, a probabilidade de transmissão de uma gestante não tratada para seu feto é altíssima, aproximando-se de 100%. Após o estágio secundário, a probabilidade de transmissão para o feto declina continuamente até atingir cerca de 10 a 30% na latência tardia. A transmissão transplacentária do *T. pallidum* pode ocorrer ao longo de toda a gestação.

A infecção congênita pode resultar em parto de natimorto, hidropisia fetal ou prematuridade. A maioria dos neonatos afetados é assintomática ao nascimento, mas os sinais clínicos geralmente surgem nos primeiros 3 meses de vida. Os sinais mais comuns da sífilis congênita precoce incluem hepatomegalia, anormalidades esqueléticas (osteocondrite, periostite, pseudoparalisia), lesões cutâneas e cutâneo-mucosas, icterícia, pneumonia, esplenomegalia, anemia e corrimento nasal aquoso (rinite). Se não tratada, as manifestações tardias aparecem após 2 anos de idade e podem incluir neurossífilis, alterações ósseas (bossa frontal, maxila curta, arco palatino alto, dentes de Hutchinson, nariz em sela), ceratite intersticial e surdez neural, dentre outras.

II. EPIDEMIOLOGIA.

A incidência de sífilis primária e secundária nos Estados Unidos, que aumentara sobremodo na década de 1980 e início da década de 1990, sofreu um declínio marcante para a menor taxa histórica de 2,1 casos por 100.000 habitantes em 2000. Desde então, a taxa de infecção aumentou um pouco para 2,7/100.000, embora essa elevação decorra basicamente de aumento entre homossexuais masculinos. A taxa de sífilis entre mulheres continuou a declinar, até 0,8/100.000 em 2004. A incidência de sífilis é significativamente mais alta em afrodescendentes (9,0/100.000 em 2004), nas zonas urbanas e no sul dos Estados Unidos.

Juntamente com a incidência decrescente de sífilis primária e secundária entre mulheres, o número de casos de sífilis congênita nos Estados Unidos caiu de um pico recente de 4.410 casos notificados aos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) em 1991 para 353 casos em 2004 (8,8 casos por 100.000 nascidos vivos).

Os fatores de risco mais importantes da sífilis congênita são ausência de assistência pré-natal e uso materno de drogas ilícitas, particularmente cocaína. Os cenários clínicos que contribuem para a ocorrência de sífilis congênita incluem a ausência de pré-natal; omissão de um teste sorológico para sífilis (TSS) durante a gravidez; TSS negativo no primeiro trimestre, sem repetir o exame em etapa subseqüente da gestação; TSS materno negativo na época do parto de uma gestante que infectou-se com sífilis recentemente mas ainda não converteu seu

TSS; erro laboratorial na comunicação dos resultados do TSS; retardo no tratamento de uma mulher grávida detectada com sífilis; e falha do tratamento de uma mulher grávida infectada.

III. DIAGNÓSTICO DE SÍFILIS

A. Testes sorológicos para sífilis

1. Os **testes não-treponêmicos** incluem o teste da reagina plasmática rápida (RPR), o teste Venereal Disease Research Laboratories (VDRL) e o teste de reagina automatizado (ART). Tais exames medem os anticorpos dirigidos contra um antígeno de cardiolipina-lecitina-colesterol do *T. pallidum* e/ou sua interação com tecidos do hospedeiro. Esses anticorpos fornecem resultados quantitativos, são indicadores úteis da atividade da doença e facilitam o acompanhamento após o tratamento. Os títulos geralmente sobem a cada infecção nova e caem após tratamento eficaz. Uma redução persistente de quatro vezes no título do teste não-treponêmico com o tratamento demonstra a adequação deste; elevação similar após o tratamento sugere reinfecção.

   Os testes não-treponêmicos são positivos em cerca de 75% dos casos de sífilis primária, quase 100% dos casos de sífilis secundária e 75% dos casos de sífilis latente e terciária. Na sífilis secundária, o resultado do teste RPR ou VDRL geralmente é positivo em título > 1:16. No primeiro episódio de sífilis primária, o teste RPR ou VDRL geralmente torna-se não-reator 1 ano após o tratamento, enquanto na sífilis secundária o teste torna-se não-reator cerca de 2 anos depois do tratamento. Na sífilis latente ou terciária, o teste RPR ou VDRL pode tornar-se não-reator 4 ou 5 anos após o tratamento ou pode jamais virar completamente não-reator. Uma causa conhecida de teste não-treponêmico falso-negativo é o fenômeno da pró-zona, uma reação negativa ou fracamente positiva que ocorre com concentrações muito altas de anticorpos. Nesse caso, a diluição do soro produzirá um teste positivo.

   Em 1% dos casos, um resultado positivo do RPR ou VDRL não é causado pela sífilis. Isso se chama *reação falso-positiva biológica* (*FPB*) e provavelmente está relacionado com lesão tecidual por diversas causas. As reações FPB agudas, que costumam resolver-se em aproximadamente 6 meses, podem ser causadas por certas infecções virais (particularmente mononucleose infecciosa, hepatite, sarampo e varicela), endocardite, abuso de drogas intravenosas e infecções por micoplasma ou protozoários. Raramente, as reações FPB decorrem apenas da gravidez. Os pacientes com reação FPB em geral têm títulos baixos (1:8 ou menos) e testes treponêmicos não-reatores. Reações FPB crônicas podem ocorrer na hepatite crônica, cirrose, tuberculose, idade avançada, câncer (se associado a excesso de gamaglobulina), doença do tecido conjuntivo ou doença auto-imune. Os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico podem ter um resultado positivo do RPR ou VDRL. O título em geral é igual ou menor que 1:8.

2. Os **testes treponêmicos** incluem o teste de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes (FTA-ABS) e o teste de aglutinação de partículas de *Treponema pallidum* (TP-PA). Embora sejam mais específicos que os testes não-treponêmicos, também são mais dispendiosos e trabalhosos e, portanto, não são utilizados na triagem. Em vez disso, são usados para confirmar um teste não-treponêmico positivo. Os testes treponêmicos correlacionam-se mal com a atividade da doença e geralmente permanecem positivos pelo resto da vida, mesmo após tratamento bem-sucedido, logo não devem ser utilizados para avaliar a resposta ao tratamento.

   Às vezes ocorrem testes treponêmicos falso-positivos, particularmente nas outras espiroquetoses como a doença de Lyme, bouba, pinta, leptospirose e febre da mordedura de rato; os testes não-treponêmicos devem ser negativos nessas situações. Ademais, em alguns casos nos quais anticorpos contra o DNA estão presentes, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, poliarterite e outras doenças auto-imunes, o teste FTA-ABS pode ser falso-positivo. Raramente, a gravidez produz um teste treponêmico falso-positivo.

B. A análise do **líquido cefalorraquidiano** (LCR) para neurossífilis deve ser realizada por meio do teste VDRL. Também deve-se realizar a contagem celular e medir o nível de proteína. Um resultado positivo do VDRL no LCR é diagnóstico de neurossífilis, mas um teste negativo não a exclui. Alguns especialistas recomendam o teste FTA-ABS para o LCR porque é mais sensível que o VDRL; contudo, a contaminação por sangue durante a punção lombar pode gerar um resultado falso-positivo do FTA-ABS no LCR. FTA-ABS negativo no LCR é boa evidência contra a neurossífilis. O teste RPR não deve ser usado na análise do LCR.

C. **Novos testes** sob investigação para o diagnóstico da sífilis incluem:

1. **Teste da imunoglobulina M (IgM) 19S com FTA-ABS.** Detecta anticorpos IgM antitreponêmicos. Como a IgM não atravessa a placenta, um teste positivo no soro neonatal deve indicar sífilis congênita. Esse teste representa um avanço sobre os testes de IgM não-treponêmicos prévios, que eram muito inespecíficos; contudo, em virtude de problemas contínuos com a acurácia diagnóstica, atualmente não se recomenda sua aplicação clínica.
2. **Reação em cadeia da polimerase (PCR).** A PCR detecta a presença do genoma do *T. pallidum* em amostras clínicas, e, portanto, deve ser útil ao diagnóstico de sífilis congênita e neurossífilis. Ainda não está amplamente disponível para uso clínico, o que deve ocorrer em um futuro próximo.

IV. TRIAGEM E TRATAMENTO DE MULHERES GRÁVIDAS PARA SÍFILIS

A. Todas as mulheres grávidas devem submeter-se a triagem da sífilis com um TSS não-treponêmico. O teste deve ser realizado na primeira consulta de pré-natal e, em populações de alto risco,

repetido com 28 a 32 semanas de gestação e no parto. Quando uma gestante apresenta-se em trabalho de parto sem história de assistência pré-natal ou se os resultados do teste prévio forem desconhecidos, deve-se realizar um TSS no parto e não se deve dar alta hospitalar ao recém-nascido até que os resultados do teste sejam conhecidos. Nas mulheres de risco muito alto, deve-se considerar repetir o TSS 1 mês após o parto para capturar a rara paciente que se infectou logo antes do parto mas ainda não soroconverteu. Todos os TSS não-treponêmicos positivos em mulheres grávidas devem ser confirmados com teste treponêmico.

B. **As mulheres grávidas com TSS não-treponêmico reator confirmado por TSS treponêmico reator devem ser tratadas, a menos que um tratamento adequado prévio seja claramente documentado e os títulos não-treponêmicos subseqüentes tenham declinado no mínimo quatro vezes.** O tratamento depende do estágio da infecção:

1. **Sífilis primária e secundária.** Penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades IM em dose única. Alguns especialistas recomendam uma segunda dose de 2,4 milhões de unidades IM 1 semana após a primeira dose.
2. **Sífilis latente precoce (sem neurossífilis).** Tratamento igual ao das sífilis primária e secundária.
3. **Sífilis latente tardia com duração superior a 1 ano ou sífilis de duração desconhecida (sem neurossífilis).** Penicilina G benzatina na dose total de 7,2 milhões de unidades, fornecida como 2,4 milhões de unidades IM semanalmente por 3 semanas.
4. **Sífilis terciária (sem neurossífilis).** Penicilina G benzatina na dose total de 7,2 milhões de unidades, fornecida como 2,4 milhões de unidades IM semanalmente por 3 semanas.
5. **Neurossífilis.** Penicilina G cristalina aquosa, 18 a 24 milhões de unidades por dia administrados como 3 a 4 milhões de unidades IV 4/4 horas por 10 a 14 dias. Se houver garantia de adesão, pode-se usar um esquema alternativo com penicilina procaína, 2,4 milhões de unidades IM por dia, mais probenecida, 500 mg por via oral 4 vezes ao dia durante 10 a 14 dias. No fim desses esquemas, alguns especialistas recomendam a penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades IM semanalmente por até 3 semanas.
6. **Pacientes alérgicos à penicilina.** Não existem alternativas comprovadas à penicilina para a prevenção da sífilis congênita. Se uma mulher grávida infectada tiver história de alergia à penicilina, deve ser submetida a testes cutâneos contra os determinantes maior e menor da penicilina. Se os resultados desses testes forem negativos, a penicilina pode ser ministrada sob supervisão médica. Se os resultados dos testes forem positivos, a paciente deve ser dessensibilizada e, então, receber penicilina. A dessensibilização é realizada em colaboração com um especialista e em instituição que disponha de tratamento de emergência.
7. As **mulheres grávidas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)** recebem o mesmo tratamento que as mulheres grávidas HIV-negativas, exceto que o tratamento das sífilis primária e secundária e da latente precoce pode ser estendido para três doses semanais de penicilina G benzatina, 2,4 milhões de unidades IM por semana.
8. A **reação de Jarisch-Herxheimer** — a ocorrência de febre, calafrios, cefaléia, mialgias e exacerbação das lesões cutâneas — pode ocorrer após o tratamento de mulheres grávidas para sífilis. Sofrimento fetal, parto prematuro e parto de natimorto são raros mas possíveis. As pacientes devem ser informadas da possibilidade dessa reação, porém a preocupação com tais complicações não deve adiar o tratamento.
9. Se uma mãe receber tratamento da sífilis durante a gravidez, **deve-se instituir acompanhamento mensal.** Com o tratamento bem-sucedido espera-se queda persistente de quatro vezes no título não-treponêmico. Todas as pacientes com sífilis devem ser avaliadas para outras doenças sexualmente transmissíveis, como clamídia, gonorréia, hepatite B e HIV.

V. **AVALIAÇÃO E TRATAMENTO DE RECÉM-NASCIDOS COM SÍFILIS CONGÊNITA.** Nenhum recém-nascido deve receber alta hospitalar enquanto o resultado do teste sorológico para sífilis da mãe não chegar. A triagem do soro neonatal ou sangue do cordão umbilical em lugar da triagem do sangue materno não é recomendada em virtude do potencial de resultados falso-negativos.

A. Todo recém-nascido de mãe com teste não-treponêmico reator confirmado por um teste treponêmico deve ser avaliado com:

1. **Exame físico completo** à procura de evidências de sífilis congênita (veja I.B).
2. **Teste não-treponêmico quantitativo (RPR ou VDRL).** O exame deve ser realizado no soro do neonato, não no sangue do cordão umbilical, em razão dos possíveis resultados falso-negativos e falso-positivos. Como a imunoglobulina G (IgG) atravessa a placenta facilmente, o resultado do teste RPR ou VDRL no soro neonatal será positivo ainda que a infecção não tenha sido transmitida. O título do lactente deve começar a cair aos 3 meses e tornar-se não-reator aos 6 meses, caso os anticorpos tenham sido adquiridos passivamente. Se o neonato tiver sido infectado, o título não cairá e pode até subir. Os testes podem ser negativos ao nascimento se a infecção tiver sido adquirida no fim da gravidez. Nesse caso, a repetição subseqüente do teste confirmará o diagnóstico.
3. **Exame patológico** da placenta ou do cordão umbilical através de coloração específica com anticorpos antitreponêmicos fluorescentes, se disponível.
4. **Exame microscópico em campo escuro** ou imunofluorescência direta de quaisquer lesões suspeitas ou líquidos corporais (p. ex., corrimento nasal).

B. Os CDC recomendam a classificação dos recém-nascidos avaliados para sífilis congênita em um dos quatro cenários a seguir:

1. **Cenário um**
   a. **Qualquer um** dos seguintes achados é evidência de **doença comprovada ou altamente provável:**
      i. **Exame físico anormal** compatível com sífilis congênita.
      ii. **Título não-treponêmico quatro vezes mais alto** que o título materno (**repare** que a ausência de um título quatro vezes mais alto ou maior não exclui a sífilis congênita).
      iii. **Exame em campo escuro** ou **imunofluorescência positiva** de líquido(s) corporal(is).
   b. A avaliação adicional de neonatos com doença comprovada ou altamente provável deve incluir:
      i. **Análise do LCR com VDRL, contagem celular e concentração de proteína.** Observe que, no período neonatal, a interpretação dos valores do LCR pode ser difícil. Os valores normais da proteína e dos leucócitos são mais altos em neonatos pré-termo. Valores de até 25 leucócitos/mm^3 e 150 mg de proteína/dL são normais (Quadro 36.1).
      ii. **Hemograma completo** com contagem diferencial e contagem plaquetária.
      iii. **Outros exames** clinicamente indicados, como radiografias dos ossos longos, radiografia de tórax, provas de função hepática, ultra-som transfontanela, exame oftalmológico e respostas auditivas do tronco encefálico.
   c. O tratamento dos neonatos com doença comprovada ou altamente provável consiste em um dos seguintes esquemas:
      i. **Penicilina G cristalina aquosa**, 100.000 a 150.000 unidades/kg/dia IV, administrada como 50.000 unidades/kg/dose IV 12/12 horas durante os primeiros 7 dias de vida e, depois, 8/8 horas por um total de 10 dias.
      ii. **Penicilina G procaína**, 50.000 unidades/kg/dose IM em dose única diária durante 10 dias.
2. **Cenário dois**
   a. Recém-nascidos que exibem exame físico normal e um título não-treponêmico quantitativo sérico igual ou menor que quatro vezes o título materno e **qualquer um** dos seguintes:
      i. **Tratamento materno não fornecido,** inadequado ou não documentado.
      ii. **Tratamento materno com eritromicina** ou qualquer outro esquema **sem penicilina.**
      iii. **Tratamento materno** administrado **$<$ 4 semanas antes do parto.**
   b. Tais neonatos devem ser avaliados da seguinte forma:
      i. **Análise do LCR com VDRL, contagem celular e concentração de proteína.**
      ii. **Hemograma completo** com contagens diferencial e plaquetária.
      iii. **Radiografias dos ossos longos.**
   c. O tratamento desses neonatos deve basear-se em um dos seguintes esquemas:
      i. Penicilina G cristalina aquosa, 100.000 a 150.000 unidades/kg/dia IV, administrada como 50.000 unidades/kg/dose IV 12/12 horas durante os primeiros 7 dias de vida e, depois, 8/8 horas por um total de 10 dias.
      ii. Penicilina G procaína, 50.000 unidades/kg/dose IM em dose única diária durante 10 dias.
      iii. Se a avaliação completa for normal (hemograma com contagem diferencial e plaquetas, análise do LCR com VDRL, contagem celular e nível de proteína e radiografias dos ossos longos) e o acompanhamento for garantido, **uma dose única de penicilina G benzatina**, 50.000 unidades/kg IM, **pode substituir o ciclo completo de 10 dias.** Se algum componente da avaliação for anormal ou não interpretável (p. ex., amostra de LCR contaminada com sangue) ou se o acompanhamento não for garantido, deve-se instituir o ciclo completo de tratamento parenteral por 10 dias.
3. **Cenário três**
   a. Neonatos que têm exame físico normal e título não-treponêmico quantitativo sérico igual ou menor que quatro vezes o título materno e **todos** os seguintes:
      i. **Tratamento materno durante a gravidez com esquema de penicilina** apropriado para o estágio da infecção e $>$ 4 semanas antes do parto.
      ii. **Nenhuma evidência de reinfecção ou recidiva materna**
   b. **Tais neonatos não precisam de avaliação adicional**
   c. Esses neonatos devem ser tratados com **dose única de penicilina G benzatina,** 50.000 unidades/kg IM.
4. **Cenário quatro**
   a. Recém-nascidos com exame físico normal e título não-treponêmico quantitativo sérico igual ou menor que quatro vezes o título materno e **ambas** as condições a seguir:
      i. **Tratamento materno adequado antes da gravidez**
      ii. **O título não-treponêmico materno permaneceu baixo** e estável antes e durante a gestação e no parto (VDRL $\leq$ 1:2 ou RPR $\leq$ 1:4).
   b. **Esses neonatos não precisam de avaliação adicional**

c. Não há necessidade de tratamento; contudo, alguns especialistas recomendam uma dose única de penicilina G benzatina, 50.000 unidades/kg IM, particularmente se o acompanhamento for incerto.

C. Avaliação e tratamento de lactentes e crianças **maiores de 1 mês.**

As crianças identificadas com um TSS reator após o período neonatal devem ter os testes sorológicos e registros de tratamento maternos revistos para determinar se a criança tem sífilis congênita ou adquirida.

1. Se a criança estiver sob risco de sífilis congênita, **a avaliação deve incluir:**
   a. **Análise do LCR com VDRL,** contagem celular e nível de proteína.
   b. **Hemograma completo com contagens diferencial e plaquetária**
   c. **Outros exames clinicamente indicados,** como radiografias dos ossos longos, radiografia de tórax, provas de função hepática, ultra-sonografia transfontanela, exame oftalmológico e respostas auditivas do tronco encefálico.
2. O **tratamento deve incluir penicilina G cristalina aquosa,** 200.000 a 300.000 unidades/kg/dia IV dividida a cada 4 a 6 horas por 10 dias. Alguns especialistas também sugerem a administração de uma dose única de penicilina G benzatina, 50.000 unidades/kg IM após o ciclo de terapia IV por 10 dias.

D. Alguns especialistas tratam todos os recém-nascidos com TSS positivo porque pode ser difícil documentar que a mãe recebeu tratamento adequado e teve títulos sorológicos decrescentes, um título baixo pode estar presente na sífilis materna latente, os recém-nascidos infectados podem não ter sinais clínicos ao nascimento e o acompanhamento/adesão pode ser difícil nas populações sob risco de sífilis congênita. Se a mãe tiver recebido um esquema apropriado de penicilina $>$ 1 mês antes do parto, os exames clínico e laboratoriais do neonato forem normais e o acompanhamento estiver garantido, alguns recomendam acompanhar o recém-nascido sem tratamento.

VI. **ACOMPANHAMENTO DE NEONATOS TRATADOS PARA SÍFILIS CONGÊNITA.** Todos os neonatos sororreatores devem ter um exame físico e título não-treponêmico a cada 2 a 3 meses até que o teste se torne não-reator ou o título caia quatro vezes. Caso o título aumente ou permaneça reator após 6 a 12 meses, deve-se submeter o lactente a reavaliação dos sinais de sífilis ativa e considerar seriamente o retratamento. Aqueles com possível neurossífilis (resultados do LCR anormais ou não interpretáveis no momento do diagnóstico inicial) devem repetir o exame do LCR a intervalos de 6 meses até que o LCR seja normal. Se o VDRL no LCR permanecer positivo em qualquer intervalo de 6 meses, recomenda-se o retratamento. Se o VDRL no LCR for negativo, mas a contagem celular e/ou a concentração de proteína não estiverem declinando ou permanecerem anormais após 2 anos, recomenda-se o retratamento.

VII. **CONTROLE DE INFECÇÕES.** As secreções nasais e as lesões sifilíticas abertas são altamente infecciosas. Devem-se instituir precauções estritas com líquidos corporais. Os profissionais de saúde e os familiares e outros visitantes devem usar luvas ao manusear neonatos com sífilis congênita, até que o tratamento tenha sido administrado há pelo menos 24 horas. Aqueles que tiveram contato próximo com um recém-nascido ou mãe infectado antes da adoção de precauções devem ser examinados e testados para a infecção e o tratamento, considerado.

A. Os recém-nascidos e suas mães sob risco de sífilis ou infectados pela sífilis devem ser avaliados para outras doenças sexualmente transmissíveis, como hepatite B, gonorréia, clamídia e HIV.

B. Auxílio e orientação sobre os testes e tratamento da sífilis estão disponíveis através dos CDC, Atlanta, Georgia, e das Secretarias Estaduais de Saúde.

Leituras Sugeridas

American Academy of Pediatrics. Syphilis. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, eds. *Red book: 2006 report of the committee on infectious diseases*, 27th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2006:631–644.

Ingall D, Sanchez P, Baker CJ. Syphilis. In: Remington J, Klein J, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006.

Lago EG, Rodrigues LC, Fiori RM, et al. Congenital syphilis: Identification of two distinct profiles of maternal characteristics associated with risk. *Sex Transm Dis* 2004; 31:33–37.

Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:22–34.

23E DOENÇA DE LYME

John A. F. Zupancic e John P. Cloherty

I. A **DOENÇA DE LYME** (borreliose de Lyme) é a doença transmitida por vetor mais comum nos Estados Unidos. O microrganismo causal é o espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, transmissível aos seres humanos através da picada de espécies de carrapato, incluindo o carrapato do cervo, *Ixodes scapularis*. Os camundongos de patas brancas e cervos são importantes no ciclo evolutivo do carrapato. A distribuição da doença de Lyme correlaciona-se com a distribuição desses hospedeiros. Nos Estados Unidos, a maioria dos casos surge no nordeste, de Massachusetts a Maryland, no centro-oeste em Wisconsin e Minnesota ou na Califórnia. Casos foram notificados de todos os estados e também do Canadá, da Europa, da China, do Japão e da Rússia. Os seres humanos têm maior probabilidade de serem infectados nos meses de junho, julho e agosto, no verão do Hemisfério Norte.

As manifestações clínicas da doença de Lyme dividem-se em três estágios. No estágio **precoce localizado**, um exantema eritematoso, anular e não-pruriginoso conhecido como *eritema migratório crônico* aparece no local de uma picada de carrapato, em geral dentro de 1 a 2 semanas. O estágio precoce localizado também pode apresentar-se com múltiplas lesões de eritema migratório, febre, mialgia e artralgia. Os pacientes com doença **precoce disseminada** podem apresentar-se com múltiplas lesões de eritema migratório, envolvimento neurológico (meningite, paralisia de nervos cranianos e radiculopatia periférica) e cardite (bloqueio atrioventricular e disfunção miocárdica). A doença **tardia** manifesta-se como artrite pauciarticular recorrente, neuropatia periférica e deficiência cognitiva.

Os relatos de casos iniciais e séries de casos confirmaram que a transmissão transplacentária da *B. burgdorferi* era possível e levantou preocupações com uma síndrome de doença de Lyme congênita análoga àquela vista com outras espiroquetoses, como a sífilis. Observou-se uma grande variedade de manifestações clínicas, com a maior parte das preocupações iniciais dedicada a malformações cardíacas congênitas e morte fetal. Contudo, estudos epidemiológicos não ratificaram uma associação entre infecção congênita e desfechos fetais ou neonatais adversos. Um estudo prospectivo de 2.014 mulheres grávidas mostrou ausência de associação entre soropositividade ou história de picada de carrapato e malformações congênitas, baixo peso ao nascer ou morte fetal. Um relato pelos mesmos autores comparou 2.504 recém-nascidos de uma região endêmica com 2.507 nascidos em região não-endêmica. Esse estudo mostrou aumento significativo da taxa de malformações cardíacas congênitas na região endêmica em comparação com a não-endêmica, mas não houve associação dentro da região endêmica entre soropositividade e malformações cardíacas. De modo semelhante, em um estudo retrospectivo de casos-controles de 796 pacientes com cardiopatia congênita e 704 neonatos controles, não houve associação entre anomalias cardíacas e evidências clínicas de doença de Lyme durante a gravidez. Embora tais estudos fossem limitados pela baixa prevalência da doença de Lyme, parece que, com base nas evidências disponíveis, qualquer aumento do risco de efeitos neonatais adversos da borreliose de Lyme pré-natal provavelmente é pequeno.

Não há nenhuma evidência de que *B. burgdorferi* seja transmissível no leite materno.

II. DIAGNÓSTICO. A doença de Lyme pode ser diagnosticada pelo aparecimento de um exantema típico (eritema migratório) em mulheres que vivem ou visitam uma área onde casos da doença de Lyme tenham sido previamente relatados. Contudo, o espectro de sintomas clínicos pode ser bastante variável. Conforme mencionado, não existe uma síndrome aceita de borreliose de Lyme congênita. A avaliação sorológica começa com o imunoensaio enzimático (IEE) ou ensaio de imunofluorescência (EIF) agudo e convalescente para detectar anticorpos imunoglobulina M (IgM) contra *B. burgdorferi*. O título de IgM atinge o máximo 3 a 6 semanas após a infecção, e pode ser negativo em pacientes com eritema migratório isolado, nas mulheres grávidas ou nos pacientes tratados precocemente. Ademais, resultados de IEE e EIF falso-positivos decorrem de reação cruzada com outras espiroquetoses, infecções virais e doenças auto-imunes. Portanto, resultados positivos ou duvidosos do IEE ou EIF devem ser confirmados por Western immunoblot. Se houver suspeita de envolvimento do sistema nervoso central, também devem-se obter testes sorológicos no líquido cefalorraquidiano. A reação em cadeia da polimerase para detecção da *B. burgdorferi* está sendo investigada.

III. TRATAMENTO DE MÃES E RECÉM-NASCIDOS. As pacientes que sabidamente têm doença de Lyme ou são suspeitas de tê-la durante a gravidez devem ser tratadas. O tratamento é igual ao de pacientes não grávidas, exceto que a doxiciclina está contra-indicada.

A. Picada de carrapato. O tratamento profilático para picadas de carrapato em áreas endêmicas em geral não é recomendado, porém às vezes é prescrito para pacientes não grávidas, particularmente aquelas com duração prolongada da fixação do carrapato (> 72 horas).

B. **Doença de Lyme precoce localizada.** Amoxicilina, 500 mg VO 8/8 h por 14 a 21 dias ou cefuroxima axetil, 500 mg VO 12/12 h por 14 a 21 dias. Para pacientes alérgicas à penicilina, a eritromicina, 500 mg VO 6/6 h por 14 a 21 dias, é uma alternativa; contudo, os macrolídeos parecem ser menos eficazes, e essas pacientes devem ser cuidadosamente acompanhadas.

C. **Doença de Lyme precoce disseminada ou quaisquer manifestações da doença tardia.** Ceftriaxona, 2 g IV uma vez ao dia por 14 a 28 dias ou penicilina G, 18 a 24 milhões de unidades IV por dia dividida 4/4 h. As pacientes com paralisia isolada de nervos cranianos, bloqueio atrioventricular de primeiro ou segundo grau ou artrite sem manifestações neurológicas podem ser tratadas com medicação oral, de maneira igual à doença de Lyme precoce localizada.

D. **Recém-nascido de mãe com doença de Lyme confirmada na gravidez.** O risco relativo de transmissão fetal como uma função da gravidade da doença materna, cronicidade da doença materna ou escolha do antibiótico e via de administração é desconhecido. Do mesmo modo, não existem dados sobre o tratamento ideal do recém-nascido com sintomas de doença de Lyme aguda. Em um relato, um feto de 38 semanas cuja mãe manifestou doença de Lyme aguda 1 semana antes do parto apresentou, após o nascimento, petéquias e exantema vesiculoso que se resolveram com a administração intravenosa de penicilina G por 10 dias. Caso se acredite que um recém-nascido tem doença de Lyme, deve-se instituir tratamento com penicilina ou ceftriaxona por via intravenosa durante 14 a 21 dias, após a coleta de sangue e de líquido cefalorraquidiano para exames. Se a mãe tiver sido tratada para doença de Lyme com eritromicina durante a gestação, deve-se considerar o tratamento do neonato com penicilina ou ceftriaxona.

E. **Prevenção da doença de Lyme.** Uma vacina recombinante contra a proteína da superfície externa da *B. burgdorferi* foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1998 para indivíduos entre 15 e 70 anos de idade. Não era recomendada a mulheres grávidas. O fabricante retirou a vacina do mercado em 2002 devido à falta de demanda. Na ausência de uma vacina, a prevenção baseia-se na exclusão das áreas intensamente infestadas com carrapatos, uso de repelentes apropriados contra carrapatos e insetos e exame cuidadoso para detecção e remoção de carrapatos tão logo possível após a fixação.

Leituras Sugeridas

American Academy of Pediatrics. Committee on infectious diseases. Prevention of Lyme disease. *Pediatrics* 2000; 105:142.

American Academy of Pediatrics. Lyme disease. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, et al. eds. *Red book: 2006 report of the committee of infectious disease*, 27th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2006:428–433.

Silver HM. Lyme disease during pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:93.

Strobino B, Abid S, Gewitz M. Maternal Lyme disease and congenital heart disease: A case-control study in an endemic area. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:711.

Strobino BA, Williams CL, Abid S, et al. Lyme disease and pregnancy outcome: A prospective study of two thousand prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:367.

Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000; 31(Suppl 1):1.

TOXOPLASMOSE CONGÊNITA

23F

Regine M. Fortunov

I. O ***TOXOPLASMA GONDII***, parasito protozoário intracelular obrigatório, é um patógeno humano importante, especialmente para o feto, o recém-nascido e o paciente imunocomprometido.

II. **EPIDEMIOLOGIA.** O *T. gondii* é ubíquo e uma causa comum de infecção humana no mundo inteiro.

A. **A prevalência de anticorpos anti-*TOXOPLASMA*** aumenta com a idade e varia segundo a localização geográfica e a população. Dados de uma região ou população podem não ser válidos para outras regiões ou populações. A prevalência relatada de anticorpos anti-*T. gondii* nas mulheres em idade fértil varia de 3 a

40% (média, 15%) nos Estados Unidos, e de 4 a 80% no mundo. As mulheres sem anticorpos estão sob risco de toxoplasmose aguda durante a gravidez.

B. A **soroconversão durante a gravidez** também varia por localização geográfica. As taxas variam desde 1,5% na França, país de alta prevalência, a 0,17% na Noruega, país onde a prevalência é baixa. O *National Collaborative Perinatal Project* (*National Institutes of Health*) estimou a taxa em 1,1 por 1.000 nos Estados Unidos.

C. A **incidência relatada de toxoplasmose congênita** nos Estados Unidos diminuiu durante os últimos 20 anos, de um pico de 2 em 1.000 para 1 em 10.000.

III. FISIOPATOLOGIA

A. O gato, o único hospedeiro definitivo, geralmente é assintomático. Durante a infecção aguda, milhões de oocistos são excretados diariamente nas fezes por 2 semanas ou mais. Os oocistos podem permanecer viáveis no solo por > 1 ano em alguns climas.

B. Outros animais infectam-se através da ingestão de oocistos, o que resulta em cistos teciduais contendo microrganismos viáveis predominantemente nos músculos e no cérebro.

C. Crianças e adultos normais são suscetíveis à infecção aguda se não possuírem anticorpos específicos contra o microrganismo. As imunidades humoral e celular são importantes no controle da infecção. A transmissão geralmente ocorre por ingestão direta de oocistos ou ingestão dos cistos na carne malcozida. Após parasitemia aguda, os microrganismos formam cistos teciduais em múltiplos órgãos, incluindo os músculos e o cérebro, os quais provavelmente persistem pelo resto da vida. Em geral, há poucas conseqüências para o hospedeiro normal, mas pode ocorrer doença progressiva, localizada ou reativada.

D. Infecção congênita humana

1. A patologia placentária sugere que os parasitos da circulação materna invadem e multiplicam-se dentro das células placentárias antes de atingir a circulação fetal. Esse retardo na transmissão da placenta para o feto varia de < 4 a > 16 semanas.
2. O risco de infecção congênita aumenta quando a infecção materna aguda ocorre mais tarde na gestação. A taxa de transmissão média é de 15% no primeiro trimestre, 60% no terceiro trimestre e pode aproximar-se de 90% a termo. Contudo, a intensidade da doença fetal é inversamente proporcional à idade gestacional. Sem tratamento pré-natal, a maioria dos fetos infectados no primeiro trimestre morre *in utero* ou no período neonatal, ou tem doença grave dos olhos e do sistema nervoso central (SNC). Por outro lado, a maioria dos fetos infectados no segundo trimestre e todos aqueles infectados no terceiro trimestre têm doença leve ou subclínica no período neonatal.
3. As infecções congênitas após infecção materna crônica estão associadas a recidiva sorológica e são raríssimas. Deve-se suspeitar de disfunção imune materna, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

IV. DIAGNÓSTICO.

Todos os neonatos suspeitos de toxoplasmose congênita com base nos sintomas, infecção materna aguda por *Toxoplasma* durante a gravidez ou HIV materno com história de infecção por *Toxoplasma* crônica devem ser avaliados.

A. Apresentação clínica. Existem quatro padrões reconhecidos de apresentação da toxoplasmose congênita.

1. A **doença sintomática neonatal** geralmente é grave e os sinais neurológicos predominam.
2. A **doença sintomática nos primeiros 3 meses de vida** é observada com maior freqüência em neonatos prematuros, mas também pode ser encontrada em neonatos a termo e pode ser grave.
3. As **seqüelas ou recidiva desde a lactância até a adolescência de uma infecção previamente não diagnosticada** podem ser oculares (coriorretinite) ou neurológicas (crises epilépticas, obstrução do líquido cefalorraquidiano [LCR]).
4. **Infecção subclínica.** Atualmente, é impossível predizer o prognóstico de um recém-nascido assintomático. A maioria dos neonatos com toxoplasmose congênita (80–90%) não tem sinais francos da infecção ao nascimento, mas pode ter anormalidades retinianas e do SNC quando se realizam exames adicionais. O programa *New England Regional Newborn Screening* (1986–1992) identificou 52 casos de toxoplasmose congênita em 635.000 recém-nascidos submetidos a triagem por anticorpos IgM contra *T. gondii*. Cinqüenta neonatos eram a termo e assintomáticos e apresentavam exame físico normal. Após confirmação da infecção congênita, identificaram-se anormalidades do SNC ou da retina em 19 de 48 neonatos.

B. Sintomas específicos. Hidrocefalia, coriorretinite e calcificações intracranianas são a tríade clássica, mas a doença geralmente exibe um espectro clínico.

1. **Neurológicos.** Incluem microcefalia ou fontanela abaulada com aumento do perímetro cefálico, crises epilépticas, opistótono, paralisia, disfagia, dificuldade respiratória e surdez. Encefalite pode estar presente com anormalidades do LCR ou calcificações (descritos adiante). O neonato pode ter evidências de disfunção endócrina ou dificuldades da regulação da temperatura de acordo com as áreas do cérebro acometidas. A encefalite ativa e a hidrocefalia obstrutiva por edema e inflamação podem responder bem ao tratamento.
2. **Oftalmológicos.** A toxoplasmose é uma das causas mais comuns de coriorretinite e pode acarretar deficiência visual. As lesões não detectadas no período neonatal podem desenvolver-se durante os primeiros anos de vida se a infecção congênita não for tratada. Os achados externos incluem estrabismo,

nistagmo, cataratas e microcórnea. A **retinite necrosante focal**, manchas branco-amareladas semelhantes a algodão, geralmente é bilateral. As lesões da mácula são mais comuns do que as periféricas. Exsudatos inflamatórios podem impedir a visualização do fundo-de-olho. Edema da retina é comum. No estudo *National Collaborative Congenital Toxoplasmosis* (NCCT) de pacientes com doença ocular, 22% dos pacientes apresentaram lesões ativas se não fossem tratados em comparação com 8% dos pacientes tratados. **Cicatrizes coriorretinianas** foram vistas em 100% dos pacientes não tratados *versus* 74% dos tratados. Outras manifestações incluem tísica (destruição do globo), descolamento da retina, atrofia óptica, irite, esclerite, uveíte e vitreíte. Os pacientes podem ter retinopatia da prematuridade e coriorretinite da toxoplasmose.

3. **Outros sintomas comuns** abrangem hepatoesplenomegalia, hiperbilirrubinemia conjugada persistente (por lesão hepática ou hemólise) e trombocitopenia. Alguns pacientes apresentam linfadenopatia, anemia, hipogamaglobulinemia ou síndrome nefrótica.
4. Apresentações **raras** incluem eritroblastose e hidropisia fetal, miocardite, vômitos, diarréia, problemas alimentares e dificuldade respiratória (por pneumonite intersticial, infecção secundária ou lesões que afetam os centros de controle respiratório).
5. **Casos especiais.** Os neonatos infectados comumente nascem prematuros (25–50%). Os gêmeos monozigóticos freqüentemente exibem padrões semelhantes de infecção, ao contrário dos dizigóticos. Os recém-nascidos de mães infectadas pelo HIV muitas vezes são assintomáticos, mas apresentam infecção disseminada grave durante as primeiras semanas ou meses de vida.

C. **Exames laboratoriais.** Define-se o diagnóstico por sorologia, reação em cadeia da polimerase (PCR), histologia ou isolamento do parasito. Nos Estados Unidos, atualmente apenas os estados de Massachusetts e New Hampshire realizam triagem de todos os recém-nascidos.

1. **Padrão pós-natal das imunoglobulinas (Ig) anti-*Toxoplasma* específicas após infecção aguda**
   a. A **IgG** aparece dentro de 1 a 2 semanas, atinge o máximo em 1 a 2 meses e persiste pelo resto da vida. Os anticorpos IgG transplacentários desaparecem até 6 a 12 meses de idade. Nos pacientes com soroconversão ou quadruplicação do título de anticorpos IgG, realiza-se o teste da IgM.
   b. A **IgM** aparece dentro de 2 semanas, atinge o auge em 1 mês e declina até níveis indetectáveis dentro de 6 a 9 meses (incomumente anos). Como a IgM não cruza a placenta, esse teste é muito útil para determinar a infecção congênita. Se a contaminação com sangue materno for possível, repete-se o teste da IgM, IgA e IgE após alguns dias.
   c. A **IgA** sobe rapidamente e costuma desaparecer até os 7 meses (incomumente $>$ 1 ano). A IgA pode ter maior sensibilidade para os neonatos em comparação com os ensaios da IgM.
   d. A **IgE** sobe rapidamente e não persiste tanto tempo quanto a IgM e IgA ($<$ 4 meses).
   e. **Na toxoplasmose congênita**, a produção de anticorpos varia sobremodo e é afetada pelo tratamento.
2. **Testes laboratoriais sorológicos**
   a. O **teste do corante de Sabin-Feldman (IgG)** utiliza a captação de azul de metileno pelos taquizoítos do *Toxoplasma* (os microrganismos se mostram tumefactos e azuis). As membranas do taquizoíto sofrem lise na presença de complemento e anticorpos IgG específicos (os microrganismos se mostram delgados e descorados). A experiência com esse teste é extensa, particularmente como triagem antenatal para soroconversão materna na gravidez.
   b. A **imunofluorescência indireta (IFI) (IgG, IgM)** utiliza anti-soro contra Ig marcado com fluoresceína para detectar a ligação de anticorpos ao *Toxoplasma* em preparações em lâmina. Em geral, a IFI IgG e o teste do corante demonstram concordância qualitativa. A IFI IgM detecta apenas 25 a 50% das infecções congênitas.
   c. O **ensaio de imunoabsorção ligada a enzima (ELISA) duplo-sanduíche (IgM, IgA, IgE)** utiliza compartimentos revestidos com anticorpos específicos contra IgM para detectar a IgM no soro. Acrescenta-se um segundo anticorpo anti-IgM ligado a uma enzima. A enzima converte o substrato em um sinal fluorescente.
   d. O **ensaio de aglutinação-imunoabsorção (ISAGA) (IgM, IgA, IgE)** mede anticorpos anti-*Toxoplasma* capturados do soro pela aglutinação de uma preparação antigênica particulada. A sensibilidade é de 75 a 80%. O ISAGA IgM é mais sensível e específico que a IFI IgM ou ELISA IgM para a toxoplasmose congênita.
   e. O **teste de aglutinação diferencial (AC/HS) (IgG)** compara os títulos de aglutinação no soro contra taquizoítos fixados em formol (antígeno HS) com aqueles contra taquizoítos fixados em acetona ou metanol (antígeno AC). As diferentes preparações do teste detectam antígenos presentes em épocas distintas da infecção, de modo que os títulos relativos em cada preparação podem indicar se a infecção é aguda ou remota.
   f. O **teste de avidez (IgG)** diferencia entre infecção aguda *versus* remota. Os anticorpos IgG produzidos no início da infecção têm baixa avidez, a qual aumenta com o tempo. Anticorpos IgG de alta avidez contra o *Toxoplasma* excluem a ocorrência da infecção nos últimos 3 meses e são úteis no início da gestação.

g. Recomendamos fortemente que um laboratório de referência em *Toxoplasma* realize todos os testes de PCR e confirme todos os resultados positivos da IgM. A PCR e os testes sorológicos recomendados citados aqui estão disponíveis como painéis e são realizados pelo *Toxoplasma* Serology Laboratory Palo Alto, CA.

3. **Testes sorológicos recomendados no soro.** Devem-se realizar testes para IgG, IgM, IgA e IgE específicos contra *Toxoplasma* nos recém-nascidos suspeitos de toxoplasmose congênita e suas mães.
   a. **Testes neonatais recomendados.** Teste do corante de Sabin-Feldman (IgG), ISAGA IgM, ELISA IgA, ISAGA ou ELISA IgE.
   b. **Testes maternos recomendados.** Teste do corante de Sabin-Feldman (IgG), ELISA IgM, ELISA IgA, ISAGA ou ELISA IgE, AC/HS.
4. A **PCR** pode detectar *T. gondii* no creme leucocitário do sangue periférico, *pellet* de células do LCR ou líquido amniótico. A **PCR no líquido amniótico** é recomendada para diagnosticar a infecção fetal. Níveis mais altos de DNA do parasito são encontrados nos casos em que a infecção ocorreu mais cedo na gestação ou nos casos mais graves. Uma PCR negativa no líquido amniótico não exclui infecção fetal, pois a faixa de acurácia é ampla e a transmissão do parasito da mãe para o feto pode ser tardia. A sensibilidade da PCR para o gene B1 é alta entre 17 e 21 semanas de gestação (> 90%), e mais baixa após 21 semanas (50–60%). O tratamento materno antenatal para prevenir ou tratar a infecção fetal deve estender-se até o parto, mesmo com um resultado negativo.

D. **Outros exames diagnósticos**
   1. O **hemograma completo** muitas vezes demonstra leucocitose ou leucopenia. As manifestações iniciais incluem linfocitopenia ou monocitose. Pode-se encontrar eosinofilia (de até > 30%), bem como trombocitopenia.
   2. **Provas de função hepática**
   3. **Triagem da glicose-6-fosfato-desidrogenase** no soro (antes de iniciar tratamento com sulfadiazina)
   4. **Creatinina e exame simples de urina**
   5. As **imunoglobulinas quantitativas** são recomendadas para definir uma base de comparação.
   6. Os achados no **LCR** incluem xantocromia, pleocitose mononuclear e nível de proteína elevado (pode ser muito alto). A persistência de imunoglobulina (IgM) anti-*Toxoplasma* pode indicar infecção ativa. A IgG anti-*Toxoplasma* pode estar presente, e deve-se medir o título quantitativo de IgG como base de comparação. O tratamento pode reduzir tais achados. A PCR é o método preferido para detectar parasito no LCR.
   7. **Resposta a 20 dB nos potenciais auditivos do tronco encefálico**

E. A **tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste** é o exame preferido. Um estudo descreveu uma relação clara entre as lesões na TC, os sinais neurológicos e a data da infecção materna.
   1. A TC pode detectar **calcificações** não observadas na ultra-sonografia. As calcificações podem ser únicas ou múltiplas e em geral estão limitadas a estruturas intracranianas. As localizações comuns são periventriculares, dispersas na substância branca e nos núcleos da base (com freqüência, núcleo caudado). O padrão pode ser indistinguível daquele visto na infecção por citomegalovírus. As lesões podem diminuir ou resolver-se com o tratamento.
   2. A **hidrocefalia** geralmente decorre de obstrução periaquedutal. Hidrocefalia maciça pode surgir tão rapidamente quanto em 1 semana.
   3. Pode-se ver **atrofia cortical**, bem como cistos porencefálicos.

F. **Achados patológicos**
   1. A **histologia** pode demonstrar taquizoítos (toxoplasmose aguda) ou cistos (toxoplasmose aguda ou crônica) nos tecidos ou líquidos corporais.
   2. A **cultura tecidual ou em camundongo** para isolar o parasito do creme leucocitário do sangue periférico ou da placenta demora 1 ou 6 semanas, respectivamente.

G. **Diagnóstico diferencial**
   1. Os achados clínicos e laboratoriais são comuns às infecções congênitas por **rubéola, citomegalovírus, sífilis e vírus herpes simples neonatal.**
   2. Outros distúrbios a considerar incluem hepatite B, varicela, sepse bacteriana, doenças hemolíticas, distúrbios metabólicos, trombocitopenia imune, histiocitose, leucemia congênita e síndrome do vírus da coriomeningite linfocitária congênita.

V. TRATAMENTO DA INFECÇÃO MATERNA/FETAL

A. Os **sintomas de toxoplasmose** no adulto podem ser transitórios e inespecíficos (em geral, linfadenopatia e fadiga). Noventa por cento das mulheres infectadas durante a gestação não relatam doença clínica, e a maioria dos casos deixa de ser diagnosticada na ausência de triagem universal de anticorpos.
   1. A **triagem antenatal** permite o diagnóstico precoce das infecções materna aguda, fetal e neonatal e melhora o prognóstico. A triagem rotineira ao longo da gestação é realizada em outros países, como a França, mas não nos Estados Unidos. O teste do corante de Sabin-Feldman (ou ensaio equivalente) positivo deve ser confirmado pelo ELISA duplo-sanduíche para IgM. A avidez da IgG ajuda a estabelecer a época da infecção. **Recomenda-se fortemente que um laboratório de referência em *Toxo-***

plasma **confirme todos os testes sorológicos sugestivos de infecção antes do tratamento, teste fetal ou aborto.**

B. **Medicamentos.** O tratamento diligente pode prevenir lesões retiniana e cerebral *in utero* irreversível.

1. A **espiramicina** é recomendada antes de 18 semanas de gestação e até o termo se o feto não estiver infectado até 18 semanas segundo a PCR no líquido amniótico. Esse antibiótico macrolídeo reduz ou retarda a transmissão vertical para o feto através de altos níveis placentários (3–5 vezes os níveis séricos maternos). Contudo, se a transmissão ocorrer, a intensidade da doença pode permanecer inalterada. Essa droga não foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos.
2. A **pirimetamina, a sulfadiazina e o ácido folínico** são recomendados para as infecções fetais confirmadas após 18 semanas de gestação (ou quando impossibilitado de realizar amniocentese) e todas as infecções maternas agudas após 24 semanas (a sensibilidade da PCR no líquido amniótico é baixa após 24 semanas). As infecções fetais diagnosticadas antes de 17 semanas devem ser tratadas com sulfadiazina isolada até depois do primeiro trimestre, porque a pirimetamina pode afetar a organogênese. O tratamento das infecções adquiridas entre 21 e 24 semanas com PCR no líquido amniótico negativa deve ser individualizado.
3. O **diagnóstico pré-natal** por PCR no líquido amniótico deve ser realizado, se possível, em todos os casos de infecção aguda durante a gravidez. Após tratamento materno com pirimetamina e sulfadiazina, o diagnóstico durante a lactância pode ser difícil porque muitos lactentes não apresentam características clínicas ou sorológicas típicas. A **monitoração ultra-sonográfica** também é importante, pois a dilatação ventricular é um sinal indireto de infecção fetal e pode desenvolver-se rapidamente.
4. Algumas famílias consideram o **aborto terapêutico.** Quando a infecção ocorre antes de 16 semanas de gestação, o prognóstico pode ser sombrio, com necrose cerebral a despeito da ausência de dilatação ventricular à ultra-sonografia.

C. **Orientação das pacientes.** A melhor maneira de prevenir a toxoplasmose congênita é evitar a infecção materna aguda durante a gravidez através da orientação das mulheres em idade fértil.

1. **Gatos.** Devem permanecer dentro dos lares e ser alimentados apenas com comida seca, enlatada ou cozida. Deve-se trocar a cobertura da caixa de excretas diariamente e desinfetar a caixa por 5 minutos com água quase fervente. Se possível, evitar contato com a caixa de excretas na gravidez ou utilizar luvas.
2. **Alimentos.** Deve-se cozinhar a carne até bem passada. Não se devem comer ovos crus. As frutas e os vegetais devem ser lavados antes do consumo. Após contato com carne, ovos ou vegetais crus, as mãos, as superfícies de corte e os utensílios devem ser bem lavados.
3. **Jardinagem.** Usar luvas.

VI. TRATAMENTO DA INFECÇÃO NEONATAL

A. **Medicamentos.** O tratamento é recomendado, independentemente de sintomas, para prevenir a alta incidência de seqüelas, resolver os sintomas agudos e melhorar o prognóstico. Como os medicamentos atuais não erradicam o *T. gondii* e atuam principalmente contra a forma em taquizoíto, mas não os cistos teciduais (especialmente no tecido neural e nos olhos), recomenda-se o tratamento prolongado até 1 ano de idade.

1. A **pirimetamina** (1 mg/kg 12/12 h por 2 dias, depois uma vez ao dia até 2 a 6 meses de idade, então 3 vezes por semana até 1 ano de idade) e a **sulfadiazina** (50 mg/kg 12/12 h até 1 ano de idade) atuam sinergicamente e podem levar à resolução dos sintomas nas primeiras semanas de tratamento.
2. Os **efeitos colaterais** da sulfadiazina incluem cristalúria, hematúria, hipersensibilidade e supressão da medula óssea. Os medicamentos alternativos nos casos de atopia ou intolerância grave à sulfadiazina incluem clindamicina, azitromicina e atovaquona. A pirimetamina (inibidor da diidrofolato-redutase) pode induzir supressão da medula óssea; os pacientes devem ser monitorados por hemograma completo com contagens diferencial e plaquetária duas vezes por semana. A neutropenia é mais freqüente que a anemia megaloblástica ou a trombocitopenia. Outros efeitos colaterais menos freqüentes são desconforto gastrintestinal, crises epilépticas e tremor. O **ácido folínico** (10 mg 3 vezes por semana até 1 semana após a interrupção da pirimetamina) ajuda a prevenir supressão da medula óssea, mas pode ser necessário suspender o tratamento temporariamente ou modificar a dose.
3. A **prednisona** (0,5 mg/kg 12/12 h) é recomendada se houver doença ativa do SNC (proteína do LCR acima de 1 g/dL) ou coriorretinite ativa, ameaçando a visão. A dose pode ser reduzida gradualmente e suspensa quando os sintomas melhoram.
4. Recomenda-se o mesmo tratamento para recém-nascidos de mães infectadas pelo **HIV** e *T. gondii*. Porém, a combinação com anti-retrovirais, como a zidovudina, aumenta a toxicidade para a medula óssea. O tratamento pode ser suspenso após 1 ano se a contagem de $CD4^+$ do lactente for > 200 células/mm^3.

B. A **derivação ventricular** é recomendada se houver dilatação dos ventrículos, embora inexistam dados sistemáticos sobre o prognóstico. Uma TC de crânio perioperatória para avaliar a adequação da drenagem e sangramento subdural (após redução da pressão) é útil ao prognóstico. Após tratamento com dilatação ventricular e medicamentos, alguns pacientes apresentam melhora significativa da hidrocefalia com expansão e crescimento do córtex cerebral. O quociente de inteligência (QI) pode estar dentro da faixa normal.

C. Uma **equipe multidisciplinar** geralmente é útil no manejo do paciente. Tipicamente, solicitam-se pareceres das seguintes especialidades.

1. **Doenças infecciosas.** A infecção congênita freqüentemente é subclínica, tem sintomas semelhantes a outras infecções e a doença e o diagnóstico sorológico podem ser difíceis.
2. **Oftalmologia.** Recomenda-se avaliação da retina.
3. **Neurocirurgia.** Parecer recomendado para dilatação ventricular.
4. **Pediatria do neurodesenvolvimento.** Sugere-se acompanhamento a cada 3 a 6 meses durante 1 ano, depois de acordo com a necessidade.

D. O Estudo **NCCT** relatou os desfechos de uma série de crianças com infecção congênita. O tratamento melhorou o desfecho precoce de muitas crianças com infecção congênita. Todas as crianças que morreram apresentavam infecção grave ao nascimento.

1. Com o tratamento, a **coriorretinite** geralmente se resolveu dentro de 1 a 2 semanas e não recidivou durante o tratamento. Pode ocorrer recidiva após o tratamento, muitas vezes durante a adolescência, e os fatores de risco são desconhecidos. A **deficiência visual** é uma seqüela proeminente mesmo com tratamento em 85% dos pacientes após 5 anos na presença de doença grave ao nascimento e em 15% dos neonatos assintomáticos ou com doença leve. A maioria dos casos de doença retiniana que causa deficiência estava presente ao nascimento. A acuidade pode ser adequada para a leitura e atividades quotidianas, mesmo com cicatrizes maculares grandes. Acuidade baixa afetou o rendimento escolar e o desenvolvimento cognitivo de alguns pacientes. As cicatrizes retinianas podem induzir descolamento da retina. Devido ao risco de novas lesões e baixa acuidade visual, **exames oftalmológicos são recomendados a cada 3 meses até 18 meses de idade e depois anualmente.**
2. Com o tratamento, 80% dos pacientes com doença grave ao nascimento tiveram função motora normal e 73% um QI > 70 no acompanhamento, em comparação com > 80% das crianças não tratadas com escores de QI < 70 aos 4 anos de idade. Todos os pacientes com doença inexistente a moderada ao nascimento apresentaram função motora e cognitiva normais. A despeito do bom **desfecho cognitivo**, os escores de QI dos pacientes freqüentemente são 15 pontos abaixo do escore de seu irmão mais próximo ($p < 0,05$). Crianças assintomáticas ao nascimento podem apresentar diversos graus de comprometimento. Não se observou **deficiência auditiva**, em comparação com relatos prévios. Após o tratamento, os **achados da TC de crânio** melhoraram. Após resolução da encefalite com o tratamento, foi possível suspender os medicamentos antiepilépticos em alguns pacientes.
3. Com o tratamento, outros sinais da infecção, como trombocitopenia, hepatite e exantema, desapareceram dentro de 1 mês.

REFERÊNCIAS

Congenital toxoplasmosis study group (US) 773-834-4152

Toxoplasma Serology Laboratory at the Palo Alto Medical Foundation Research Institute, Ames Bldg, 795 El Camino Real, Palo Alto, CA 94301-2302 (Tel: (650) 853-4828, Fax (650) 614-3292, Email: toxolab@pamf.org, Web: http://www.pamf.org/serology/

Leituras Sugeridas

McLeod R, Boyer K, Karrison T, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981–2004: The National Collaborative Chicago-based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1383–1394.

SÍNDROME DE DESCONFORTO RESPIRATÓRIO

Kushal Y. Bhakta

24A

A principal causa da síndrome de desconforto respiratório (SDR), também conhecida como doença da membrana hialina, é uma quantidade inadequada de surfactante pulmonar devido ao nascimento pré-termo. As manifestações da doença são causadas por resultante atelectasia alveolar difusa, edema e lesão celular. Subseqüentemente, proteínas séricas que inibem a função do surfactante extravasam para dentro dos alvéolos. O aumento do conteúdo de água, os mecanismos imaturos de remoção do líquido pulmonar, a ausência de aposição alvéolo-capilar e a baixa área de superfície para troca gasosa típica do pulmão imaturo também contribuem para a doença. Os avanços significativos alcançados no manejo da SDR incluem o desenvolvimento do diagnóstico pré-natal para identificar os neonatos sob risco, a prevenção da doença por administração antenatal de glicocorticóides, melhoras no tratamento perinatal e neonatal, avanços no suporte respiratório e terapia de reposição de surfactante. Em conseqüência, a mortalidade da SDR caiu. Contudo, a sobrevida de números crescentes de recém-nascidos extremamente prematuros trouxe novos desafios, e a SDR permanece uma causa importante de morbidade e mortalidade neonatais.

I. IDENTIFICAÇÃO

A. Fatores de risco perinatais

1. Os **fatores** que interferem no estado de desenvolvimento pulmonar ao nascimento incluem prematuridade, diabetes materno e fatores genéticos (raça branca, história de SDR em irmãos, sexo masculino). As malformações torácicas que causam hipoplasia pulmonar, como hérnia diafragmática, também elevam o risco de deficiência de surfactante. Os distúrbios genéticos da produção e o metabolismo de surfactante incluem mutações dos genes das proteínas B e C do surfactante e mutações do gene ABCA3, cujo produto é um transportador cassete de ligação ao trifosfato de adenosina (ATP) localizado nos corpúsculos lamelares das células alveolares do tipo II. Esses distúrbios raros causam um quadro semelhante à SDR grave, freqüentemente em neonatos a termo, e costumam ser fatais se não for realizado transplante de pulmão.
2. Os **fatores** que podem prejudicar agudamente a produção, liberação ou função do surfactante incluem asfixia perinatal em neonatos prematuros e parto cesáreo sem trabalho de parto. Os neonatos que nascem antes do início do trabalho de parto não se beneficiam dos hormônios adrenérgicos e esteróides liberados durante o trabalho de parto, os quais aumentam a produção e liberação de surfactante. Em conseqüência, pode-se observar a SDR em neonatos pré-termo tardios ou a termo precoces que nascem de parto cesáreo eletivo.

B. Predição pré-natal

1. **Avaliação** da maturidade pulmonar fetal (MPF). A predição pré-natal da maturidade pulmonar é possível por meio de testes no líquido amniótico obtido por amniocentese.
   a. A **relação lecitina-esfingomielina** (L/E) é realizada por cromatografia em camada fina. As técnicas específicas variam entre os laboratórios e podem afetar os resultados. Em geral, o risco de SDR é muito baixo se a relação L/E for > 2. As exceções à predição da maturidade pulmonar com uma relação L/E > 2 são os recém-nascidos de mães diabéticas (RNMD), asfixia intraparto e eritroblastose fetal. Exceções possíveis são restrição do crescimento intra-uterino (CIUR), descolamento prematuro da placenta, pré-eclâmpsia e hidropisia fetal. Os contaminantes, como sangue e mecônio, interferem na interpretação dos resultados. O sangue e o mecônio tendem a elevar uma relação L/E imatura e a deprimir uma madura. Em conseqüência, uma relação L/E acima de 2 em amostra contaminada provavelmente é madura, enquanto uma relação abaixo de 2 provavelmente é imatura.
   b. A **TDx-MPF II** mede a relação surfactante-albumina por meio de tecnologia de polarização fluorescente. Parece predizer SDR clinicamente significativa quando se utiliza um ponto de corte > 45 mg/g para resultados maduros. A contaminação com sangue ou mecônio prejudica a interpretação do teste, porém o grau e a direção são incertos.
   c. Também se usaram as **contagens de corpúsculos lamelares** no líquido amniótico como um teste rápido e barato para determinar a MPF. Corpúsculos lamelares são "pacotes" de fosfolipídios produzidos pelas células alveolares do tipo II presentes no líquido amniótico em números crescen-

tes com o avançar da idade gestacional. Em um estudo, uma contagem > 50.000 corpúsculos lamelares/microlitro predisse maturidade pulmonar.

2. A terapia **antenatal** com corticosteróides deve ser fornecida a mulheres grávidas entre 24 e 34 semanas de gestação com membranas intactas ou com amniorrexe (AR) prematura sem corioamnionite que estejam sob alto risco de parto pré-termo nos próximos 7 dias. O tratamento em idades gestacionais < 24 semanas tem eficácia duvidosa. Essa estratégia induz a produção de surfactante e acelera a maturação dos pulmões e outros tecidos fetais, diminuindo substancialmente a SDR, a hemorragia intraventricular (HIVe), a enterocolite necrosante e a mortalidade perinatal. Um ciclo completo consiste em duas doses de betametasona (12 mg IM) separadas por intervalo de 24 horas ou quatro doses de betametasona (6 mg IM) a intervalos de 12 horas, porém ciclos incompletos podem melhorar o prognóstico. As contraindicações do tratamento incluem corioamnionite ou outras indicações de parto imediato. A betametasona pode ser preferível; um risco mais alto de lesão da substância branca periventricular foi observado em recém-nascidos cujas mães receberam dexametasona em comparação com aquelas expostas à betametasona. Em um estudo da Neonatal Research Network do NICHD, o tratamento antenatal com betametasona mostrou redução estatisticamente significativa da mortalidade neonatal e uma tendência a menos HIVe e retinopatia da prematuridade grave em comparação com o tratamento antenatal com dexametasona.

C. **Diagnóstico pós-natal.** O recém-nascido prematuro com SDR manifesta sinais clínicos logo após o nascimento. Estes incluem taquipnéia, retrações, batimentos das asas do nariz, gemência e cianose. O aspecto radiográfico clássico é o de pulmões de baixo volume com um padrão reticulogranular difuso e broncogramas aéreos.

II. **MANEJO.** Os elementos essenciais do manejo de recém-nascidos com SDR são (i) prevenir hipoxemia e acidose (isso permite metabolismo tecidual normal, otimiza a produção de surfactante e previne *shunt* direito-esquerda); (ii) otimizar o manejo hídrico (evitando hipovolemia e choque, por um lado, e edema, particularmente edema pulmonar, por outro); (iii) reduzir as demandas metabólicas; (iv) prevenir agravamento da atelectasia e edema pulmonar; (v) minorar a lesão oxidante dos pulmões; e (vi) minorar a lesão pulmonar causada por ventilação mecânica.

A. A **terapia de reposição de surfactante** é uma das terapias mais bem estudadas em neonatos. Em numerosos estudos clínicos, mostrou-se bem-sucedida na melhora da SDR. Tais estudos examinaram os efeitos das preparações de surfactante administradas através do tubo endotraqueal dentro de minutos após o nascimento (tratamento profilático) ou após o início dos sinais e sintomas de SDR (tratamento seletivo ou de "resgate"). Utilizaram-se surfactantes de origem humana, bovina ou porcina e preparações sintéticas. Em geral, esses estudos mostraram melhora da oxigenação e redução da necessidade de suporte ventilatório durante horas ou dias após o tratamento e, em muitos dos maiores estudos, redução da incidência de extravasamentos de ar e morte. Survanta (extrato pulmonar bovino), Infasurf (extrato pulmonar de bezerro) e Curosurf (extrato pulmonar porcino) estão disponíveis nos Estados Unidos.

1. **Momento de administração.** O tratamento profilático da deficiência de surfactante, antes de ocorrer lesão pulmonar, resulta em melhor distribuição e menos lesão pulmonar do que a reposição depois que a insuficiência respiratória é grave. O "resgate precoce" (antes de 2 horas de vida) é preferível ao tratamento tardio, porém não está definido se o tratamento profilático é melhor que o tratamento precoce. Em uma metanálise de oito estudos controlados randomizados que compararam os efeitos da administração profilática de surfactante com o tratamento da SDR estabelecida, o tratamento profilático diminuiu o risco de extravasamento de ar e a mortalidade neonatal, com uma tendência a menor risco de HIVe. Em geral, administramos o surfactante como resgate precoce tão logo o diagnóstico de SDR seja definido e após o estabelecimento de oxigenação, ventilação, perfusão e monitoração adequadas, geralmente ainda na primeira hora de vida. A terapia profilática é oportuna em neonatos muito prematuros (27 semanas ou menos) que têm alta incidência de SDR, nos centros que dispõem de equipe treinada disponível para cada parto, de modo que o ressuscitamento não seja adiado pela administração de surfactante. As condições locais, como o equipamento para fornecer ar/oxigênio misturado, umidificado e aquecido e recursos de monitoração plena na sala de parto, também influenciam a decisão.

2. **A resposta à terapia com surfactante** varia de um neonato para outro. As causas dessa variabilidade incluem o momento de administração do tratamento e fatores do paciente, como outras doenças intercorrentes e o grau de imaturidade pulmonar. Retardo no ressuscitamento, insuflação pulmonar insuficiente, estratégias ventilatórias impróprias e taxa hídrica excessiva podem anular os benefícios da terapia com surfactante. O uso combinado de corticosteróides antenatais e surfactante pós-natal, quando indicado, melhora o desfecho neonatal mais do que a terapia somente com surfactante pós-natal.

   Em recém-nascidos com SDR estabelecida, o tratamento com surfactante repetido amplia a melhora da oxigenação e da ventilação, reduz o risco de pneumotórax e mostra tendência a aumento da sobrevida em comparação com o tratamento em dose única. Contudo, não há benefício claro em mais de quatro doses de Survanta ou Infasurf ou três doses de Curosurf. Ainda não se definiu se todos os neonatos devem ser retratados ou apenas aqueles que satisfaçam certos critérios de intensidade da doença nos intervalos recomendados para a repetição do tratamento. Em geral, repetimos o tratamento dos neonatos que ainda necessitam de ventilação mecânica com pressões médias nas vias respiratórias acima

de 7 cm H_2O e concentração fracionada de oxigênio inspirado (FiO_2) acima de 0,30 até o número máximo de doses, embora a maioria dos neonatos exija apenas uma ou duas doses.

3. **Administração.** A dose de Survanta é de 4 mL (100 mg de fosfolipídio)/kg de peso corporal. É fornecida durante breve desconexão do respirador, em quatro quartos da dose através de uma sonda alimentar que é cortada até uma extensão ligeiramente maior que a do tubo endotraqueal. O neonato é ventilado por no mínimo 30 segundos ou até permanecer estável entre os quartos da dose. Mudanças de posição do neonato durante a administração são rotineiras e visam facilitar a distribuição. Contudo, estudos sugeriram que outras estratégias de administração, como a omissão das mudanças de posição, não resultam em perda de eficácia, porém uma administração excessivamente lenta pode ser prejudicial. Observação cuidadosa é essencial durante o tratamento. Dessaturação, bradicardia e apnéia são efeitos adversos freqüentes. A administração deve ser ajustada de acordo com a tolerância do recém-nascido. Apnéia ocorre comumente em baixas freqüências ventilatórias, portanto a freqüência deve ser de no mínimo 30 incursões por minuto durante a administração. Ademais, alguns neonatos respondem rapidamente e necessitam de ajuste cuidadoso dos parâmetros do respirador para prevenir hipotensão ou pneumotórax secundário à melhora súbita da complacência. Outros apresentam hipoxia transitória durante o tratamento e precisam de oxigênio adicional. As doses subseqüentes de Survanta, se necessárias, são ministradas a intervalos de 6 horas.

   A dose inicial de Infasurf é de 3 mL/kg (105 mg/kg de fosfolipídio), dividida em duas alíquotas; as doses subseqüentes são fornecidas a intervalos de 12 horas, se necessário. A dose inicial de Curosurf é de 2,5 mL/kg (200 mg/kg de fosfolipídio); doses subseqüentes de 1,25 mL/kg são fornecidas a intervalos de 12 horas, se necessário. Instruções específicas sobre a administração dessas preparações estão disponíveis no prospecto da embalagem.

4. **Complicações.** Hemorragia pulmonar é um evento adverso infreqüente após a terapia com surfactante. É mais comum em neonatos de extremamente baixo peso ao nascer (EBPN), em meninos e naqueles com evidências clínicas de persistência do canal arterial (PCA). O risco é diminuído pela terapia antenatal com glicocorticóides e pelo tratamento pós-natal precoce da PCA com indometacina.

   O tratamento com surfactante não reduziu constantemente a incidência de hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante (ECN) e retinopatia da prematuridade. Embora tendam a estar associados à SDR grave, esses distúrbios são causados primariamente por imaturidade de outros órgãos. De modo semelhante, a maioria dos estudos não demonstrou redução da incidência de displasia broncopulmonar (DBP), particularmente nos menores neonatos, que correm o risco mais alto. Entretanto, a diminuição da mortalidade atribuível à terapia com surfactante não se acompanhou tipicamente de grande aumento das taxas de DBP, sugerindo que a terapia com surfactante previne a DBP em alguns neonatos. Nenhuma diferença significativa foi demonstrada em neonatos tratados com surfactante *versus* placebo no que diz respeito ao desfechos do neurodesenvolvimento e crescimento físico.

B. Oxigênio

1. **A administração de oxigênio** deve manter as saturações de oxigênio na faixa de 88 a 95%, a qual geralmente é suficiente para satisfazer as demandas metabólicas. Nos recém-nascidos menores (peso ao nascer < 1.250 g), metas de saturação de oxigênio inferiores (85–92%) podem ser preferíveis. Níveis de FiO_2 mais altos que o necessário devem ser evitados devido ao perigo de potencializar o desenvolvimento de lesão pulmonar e retinopatia da prematuridade. O oxigênio é aquecido, umidificado e fornecido através de misturador de ar-oxigênio, que permite controle preciso da concentração de oxigênio. Para neonatos com SDR aguda, o oxigênio é prescrito pela concentração a ser fornecida às vias respiratórias do neonato, não pelo fluxo, e a concentração de oxigênio é verificada pelo menos de hora em hora. Deve ser titulada até a saturação de oxigênio desejada, a qual deve ser monitorada continuamente. Quando a ventilação com ambu é necessária durante a aspiração das vias respiratórias, durante a instalação de um tubo endotraqueal ou devido a um episódio de apnéia, a concentração de oxigênio deve igual àquela antes da ventilação a fim de evitar hiperoxia, e deve ser ajustada de acordo com a monitoração contínua.
2. **Monitoração dos gases sanguíneos** (veja o Cap. 24C). Durante os estágios agudos da doença, coletas freqüentes podem ser necessárias para manter os gases sanguíneos arteriais dentro de faixas apropriadas. A gasometria arterial (tensão arterial de oxigênio [PaO_2], tensão arterial de dióxido de carbono [$PaCO_2$] e pH) deve ser medida 30 minutos após alterações na terapia respiratória, como mudança da FiO_2, das pressões do respirador, ou da freqüência. Utilizamos cateteres arteriais permanentes para essa finalidade. Para monitorar as tendências na oxigenação continuamente, empregamos oxímetros de pulso. Em neonatos mais estáveis, o sangue capilar de um calcanhar aquecido pode ser adequado à monitoração da $PaCO_2$ e do pH.

C. Pressão positiva contínua nas vias respiratórias

1. **Indicações.** Instituímos a terapia com pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) tão logo possível após o nascimento em neonatos (veja o Cap. 24B) com SDR que tenham dificuldade respiratória leve, necessitem de uma FiO_2 inferior a 0,4 para manter a meta de saturação de oxigênio e tenham $PaCO_2$ < 55 a 60 mm Hg. O tratamento precoce com CPAP pode reduzir a necessidade de ventilação mecânica e a incidência de morbidade pulmonar a longo prazo. Em neonatos com SDR, a CPAP parece ajudar a prevenir atelectasia, minorando assim a lesão pulmonar, preservando as propriedades funcionais

do surfactante e permitindo redução da concentração de oxigênio à medida que a PaO_2 sobe. Em todo recém-nascido, contudo, devem-se ponderar os benefícios relativos da intubação endotraqueal e ventilação mecânica a fim de administrar o surfactante artificial. Não se sabe se intubação breve e administração de surfactante seguidas por extubação para CPAP são comparáveis ao tratamento com surfactante, ventilação mecânica contínua e extubação a partir de baixos níveis de suporte. Utilizamos a última estratégia para a administração de surfactante.

Se a CPAP permitir que o recém-nascido inspire em uma seção mais complacente da curva de pressão–volume, a $PaCO_2$ cairá. Contudo, a ventilação-minuto pode diminuir sob a CPAP, particularmente se a pressão distensora for excessivamente alta. Obtemos uma radiografia de tórax antes ou logo após o início da CPAP para confirmar o diagnóstico de SDR e excluir distúrbios nos quais esse tipo de tratamento deve ser instituído com cautela, como extravasamento de ar.

2. **Métodos de administração de CPAP.** Em geral, começamos a CPAP através de prongas nasais ou tubo nasofaríngeo com respirador em fluxo contínuo. Costumamos instituir uma pressão de 5 a 7 cm H_2O, com fluxo alto o bastante para evitar reinalação (5–10 L/minuto), então ajustamos a pressão em incrementos de 1 a 2 cm H_2O até no máximo 8 cm H_2O, observando a freqüência e o esforço respiratórios do neonato e monitorando a saturação de oxigênio. Uma sonda nasogástrica sempre é instalada para descomprimir o ar deglutido. Uma administração mais simples de CPAP por meio de tubo submerso em água estéril para fornecer a pressão desejada de CPAP (CPAP "em selo d'água") também é utilizada e pode ter alguns benefícios sobre o emprego do respirador em fluxo contínuo. Dispositivos de CPAP com fluxo variável, os quais reduzem o trabalho da respiração, especialmente durante a expiração, estão disponíveis, porém não se observaram benefícios clínicos significativos durante a sua aplicação.

3. **Problemas encontrados com a CPAP**
   a. A CPAP pode interferir no retorno venoso para o coração e, desse modo, reduzir o débito cardíaco. A pressão positiva pode transmitir-se ao leito vascular pulmonar, elevando a resistência vascular pulmonar e assim promovendo *shunt* direito-esquerda. O risco desses fenômenos aumenta à medida que a complacência pulmonar aumenta com a resolução da SDR. Nessas circunstâncias, a redução da CPAP pode melhorar a oxigenação.
   b. Hipercapnia pode indicar que a CPAP está alta demais e, em conseqüência, que o volume corrente foi reduzido.
   c. O uso de prongas nasais ou tubos nasofaríngeos pode ser malsucedido se o choro ou a abertura da boca impedir a transmissão adequada da pressão ou se o abdome do neonato tornar-se distendido a despeito da inserção de sonda nasogástrica. Nessas situações, a intubação endotraqueal muitas vezes é imprescindível.

4. **Desmame.** À medida que o recém-nascido melhora, começamos a reduzir a FiO_2 em decrementos de 0,05 para manter a saturação de oxigênio desejada. Em geral, quando a FiO_2 é $< 0{,}30$, a CPAP pode ser reduzida para 5 cm H_2O, seguindo a saturação de oxigênio. O exame físico fornece evidências do esforço respiratório durante o desmame, e uma radiografia de tórax ajuda a estimar o volume pulmonar. A diminuição da pressão distensora deve ser tentada com cautela se os volumes pulmonares parecerem pequenos e a atelectasia alveolar persistir. Em geral, suspendemos a CPAP se não houver dificuldade respiratória e se a FiO_2 permanecer $< 0{,}3$.

D. Ventilação mecânica (veja o Cap. 24B)

1. A **instituição da assistência ventilatória** é influenciada pela decisão de administrar surfactante (veja II.A). Uma vez instituída a ventilação mecânica, os objetivos são limitar o volume corrente sem perder volume pulmonar nem precipitar atelectasia e desmamar até a extubação tão logo possível. As indicações para iniciar a ventilação são acidose respiratória com $PaCO_2 > 55$ mm Hg ou rapidamente crescente, $PaO_2 < 50$ mm Hg ou saturação de oxigênio $< 90\%$ com FiO_2 acima de 0,50 ou apnéia grave. Os níveis efetivos de PaO_2 e $PaCO_2$ que exigem intervenção dependem da evolução da doença e do tamanho do recém-nascido. Por exemplo, uma $PaCO_2$ alta no início da evolução da SDR geralmente indica a necessidade de suporte com respirador, enquanto a mesma $PaCO_2$ quando o neonato está se recuperando poderia ser manejada, após avaliação cuidadosa, por observação e repetição da gasometria antes de qualquer intervenção ser realizada.

2. **Respiradores.** Um respirador ciclado pelo tempo, limitado por pressão e de fluxo contínuo é apropriado para ventilar recém-nascidos porque as formas de ondas da pressão, a duração da inspiração e expiração e a pressão podem ser variadas de maneira independente e porque o fluxo de gás permite respiração espontânea desobstruída. É preferível a ventilação mecânica intermitente sincronizada (SIMV) que se sincroniza com o esforço respiratório do neonato (veja o Cap. 24B). Outros modos de ventilação limitada por pressão, incluindo assisto-controlado, suporte de pressão e garantia de volume, também são empregados, porém não se demonstraram benefícios clínicos com esses modos mais recentes de ventilação mecânica.

   A ventilação oscilatória de alta freqüência (VOAF) pode ser útil para minorar a lesão pulmonar em neonatos muito pequenos e/ou enfermos que necessitam de pressões inspiratórias máximas e concentração de oxigênio muito altas para manter a troca gasosa adequada e para assistir neonatos cuja SDR é complicada por síndromes de extravasamento de ar.

a. **Parâmetros iniciais.** Em geral, instituímos a ventilação mecânica com pressão inspiratória máxima de 20 a 25 cm H_2O, pressão expiratória final positiva (PEEP) de 4 a 6 cm H_2O, freqüência de 25 a 30 incursões por minuto, duração inspiratória de 0,3 a 0,4 segundo e FiO_2 previamente necessária (em geral, 0,50–1). Em virtude da constante de tempo pulmonar curta no início da SDR, também podem-se usar freqüências mais altas (40–60 incursões por minuto) com tempo inspiratório mais curto (0,2 segundo). Convém primeiro ventilar o neonato na mão, por meio de ambu e manômetro, para determinar as pressões efetivas necessárias. Devem-se observar a cor, os movimentos torácicos e o esforço respiratório do recém-nascido, bem como auscultar o murmúrio respiratório e avaliar alterações na saturação de oxigênio. Ajustes nos parâmetros do respirador podem ser necessários de acordo com essas observações ou com os resultados da gasometria arterial.

b. **Ajustes** (veja o Cap. 24B). A $PaCO_2$ deve ser mantida na faixa de 45 a 55 mm Hg. A acidose pode exacerbar a SDR. Portanto, se a hipercapnia relativa for aceita para minorar a lesão pulmonar, é essencial um controle meticuloso de qualquer acidose metabólica. Níveis crescentes de $PaCO_2$ podem indicar o início de complicações, como atelectasia, extravasamento de ar ou PCA sintomática. A PaO_2 geralmente sobe em resposta a aumentos da FiO_2 ou da pressão média nas vias respiratórias. Alguns neonatos têm hipertensão pulmonar resultando em *shunt* direito-esquerda através das vias fetais; nesses pacientes, intervenções para reduzir a resistência vascular pulmonar podem melhorar a oxigenação (veja o Cap. 24F). Mais comumente, os neonatos prematuros permanecem hipoxêmicos devido ao *shunt* através dos pulmões atelectásicos e respondem a medidas que elevam o recrutamento pulmonar, incluindo a VOAF.

3. A **assistência do neonato sob terapia ventilatória** inclui atenção escrupulosa aos sinais vitais e ao estado clínico. A FiO_2 e os parâmetros do respirador devem ser verificados freqüentemente. Deve-se monitorar a saturação de oxigênio continuamente. Os níveis de gases sanguíneos devem ser medidos pelo menos a cada 4 a 6 horas durante a doença aguda, ou com maior freqüência se o estado do neonato estiver mudando rapidamente, e 30 minutos após mudanças nos parâmetros do respirador. As secreções das vias respiratórias podem exigir aspiração periódica por meio de dispositivos fechados (em linha).

4. **Sinais de perigo**

   a. Se o recém-nascido em uso de CPAP ou ventilação mecânica piorar, deve-se suspeitar das seguintes possibilidades:

      i. **Obstrução ou desalojamento do tubo endotraqueal.**

      ii. **Defeito no respirador.**

      iii. **Extravasamento de ar.**

   b. **Medidas corretivas.** O neonato deve ser removido do respirador e ventilado com ambu, o qual deve estar imediatamente disponível à beira do leito. Introduz-se um cateter de aspiração apropriado para determinar a perviedade do tubo, e avalia-se a posição do tubo por ausculta do murmúrio respiratório ou por laringoscopia. Se houver alguma dúvida, deve-se remover o tubo e ventilar o neonato por ambu e máscara enquanto se aguarda a reintrodução do tubo. O respirador deve ser avaliado para garantir que o ajuste da FiO_2 seja apropriado. O tórax do neonato é auscultado e transiluminado para pesquisar pneumotórax (veja o Cap. 24E). Se houver suspeita de pneumotórax, obtêm-se radiografias de tórax, mas se o estado do recém-nascido for crítico, a aspiração imediata com agulha é diagnóstica e terapêutica. Hipotensão secundária a hemorragia, extravasamento capilar, ou disfunção miocárdica também pode complicar a SDR e deve ser tratada por expansão da volemia ou agentes pressóricos ou ambos. O pneumopericárdio e a hemorragia pulmonar ou intraventricular também podem causar deterioração súbita. Atenção imediata aos distúrbios tratáveis é apropriada.

5. **Desmame.** Quando o neonato mostra sinais de melhora, deve-se tentar desmamá-lo do respirador. As etapas específicas para reduzir a pressão inspiratória, a PEEP e a FiO_2 dependem dos gases sanguíneos, do exame físico e das respostas do neonato.

   a. Os parâmetros com os quais a ventilação mecânica pode ser suspensa com sucesso variam de acordo com o tamanho, o estado, o impulso respiratório e a mecânica pulmonar individual do bebê. Os neonatos com peso < 2 kg geralmente são mais bem desmamados para freqüências do respirador de aproximadamente 20 incursões por minuto e, então, extubados se estiverem estáveis com $FiO_2 < 0,30$ e pressão inspiratória máxima < 18 cm H_2O. Neonatos maiores podem tolerar a extubação com parâmetros mais altos. Freqüentemente utilizamos a CPAP através de prongas nasais ou tubos nasofaríngeos para estabilizar os volumes pulmonares após a extubação, sobretudo nos pacientes menores.

   b. A incapacidade de desmamar pode advir de uma série de causas, das quais a lista a seguir é parcial.

      i. Pode haver edema pulmonar secundário a extravasamento capilar durante os estágios agudos da doença ou a persistência do canal arterial. Contudo, o tratamento com diuréticos na fase aguda da SDR é inútil.

      ii. A recuperação do pulmão na SDR não é uniforme, e atelectasia segmentar ou lobar, edema ou enfisema intersticial pode retardar o desmame.

      iii. À medida que os pulmões do recém-nascido tornam-se mais complacentes, pode ser necessário prolongar os tempos inspiratório e expiratório para permitir insuflação e desinsuflação ideais dos pulmões.

iv. Outras razões incluem o início de DBP ou apnéia da prematuridade. Freqüentemente começamos a terapia com cafeína antes da extubação em neonatos com idade gestacional < 30 semanas para aumentar o impulso respiratório e prevenir apnéia (veja o Cap. 24I). Edema glótico ou subglótico resultando em obstrução pode responder a epinefrina racêmica inalante; raramente um ciclo breve de glicocorticóides sistêmicos é necessário.

E. Terapia de apoio

1. **Temperatura** (veja o Cap. 12). O controle da temperatura é crucial em todos os neonatos de baixo peso ao nascer, especialmente naqueles com doença respiratória. Se a temperatura do bebê estiver alta ou baixa demais, as demandas metabólicas aumentam sobremodo. Se a captação de oxigênio for limitada pela SDR, a demanda aumentada não será satisfeita. Deve-se recorrer a uma incubadora ou aquecedor radiante para manter um ambiente termoneutro para o recém-nascido.
2. **Hidratação e nutrição (veja os Caps. 9 e 10)**
   a. Inicialmente, os **neonatos com SDR** precisam da hidratação intravenosa. Instituímos uma taxa hídrica de 60 a 80 mL/kg/dia, com solução glicosada a 10%. Os neonatos de muito baixo peso ao nascer (MBPN), nos quais esperam-se baixa tolerância à glicose e grandes perdas transcutâneas, recebem no início 100 a 120 mL/kg/dia. Os recém-nascidos de EBPN podem começar a receber até 120 a 140 mL/kg/dia, porém o uso de incubadoras umidificadas reduz intensamente as perdas insensíveis e as resultantes necessidades hídricas. A fototerapia, o traumatismo cutâneo e aquecedores radiantes aumentam as perdas insensíveis. Uma taxa hídrica excessiva pode causar edema pulmonar e eleva o risco de PCA sintomática. A chave do manejo hídrico é monitoração cuidadosa dos eletrólitos séricos e do peso corporal e ajustes freqüentes das soluções de hidratação quando indicado. Retenção hídrica é comum em neonatos com SDR. Porém, com freqüência muitos neonatos extremamente prematuros não possuem eficiência na concentração renal e sofrem enormes perdas evaporativas se não forem colocados dentro de incubadoras umidificadas.

   b. **No segundo dia,** costumamos acrescentar sódio (2 mEq/kg/dia), potássio (1 mEq/kg/dia) e cálcio (100 a 200 mg/kg/dia) às soluções intravenosas. Se parecer improvável que uma nutrição enteral adequada será alcançada dentro de vários dias, deve-se iniciar nutrição parenteral total desde o primeiro dia após o nascimento.

   c. **Na maioria dos neonatos com SDR** ocorre diurese espontânea no segundo ao quarto dias, precedendo a melhora da função pulmonar. A diurese e a melhora da complacência pulmonar ocorrem bem mais cedo nos neonatos tratados com surfactante, muitas vezes dentro de horas. Se a diurese e a melhora da função pulmonar não ocorrerem até 1 a 2 semanas de vida, isso pode indicar o início de DBP (veja o Cap. 24J).
3. **A circulação é avaliada** por monitoração da freqüência cardíaca, pressão arterial e perfusão periférica. O uso criterioso de sangue ou expansor do volume (solução salina a 0,9%) pode ser essencial, e podem-se utilizar agentes pressóricos para manter a circulação. Em geral, tentamos limitar a administração de soluções cristalóides (visando reduzir o extravasamento capilar de líquido para dentro do parênquima pulmonar inflamado e a administração excessiva de sódio em bolos repetidos de solução salina). Com freqüência, usamos a dopamina (dose inicial de 5 μg/kg/minuto) para manter pressão arterial e débito cardíaco adequados e promover a perfusão tecidual e o débito urinário e evitar acidose metabólica. Após as primeiras 12 a 24 horas, a hipotensão e a má-perfusão também podem gerar um *shunt* esquerdo-direita volumoso através da PCA, portanto avaliação cautelosa é oportuna. O volume de sangue coletado para exames deve ser monitorado e, em neonatos de muito baixo peso ao nascer enfermos com SDR, geralmente reposto com transfusão de concentrado de hemácias, quando o hematócrito cair para abaixo de 35 a 40%.
4. **Possível infecção.** Como a pneumonia ou sepse (classicamente por *Streptococcus* do grupo B) pode reproduzir os sinais clínicos e o aspecto radiográfico da SDR, obtemos hemoculturas e hemograma completo com contagem diferencial de todos os neonatos com SDR e os tratamos com antibióticos de amplo espectro (ampicilina e gentamicina) por no mínimo 48 horas.

F. Complicações agudas

1. **Extravasamento de ar** (veja o Cap. 24E). Deve-se suspeitar de pneumotórax, pneumomediastino, pneumopericárdio ou enfisema intersticial quando um recém-nascido com SDR deteriora, tipicamente com hipotensão, apnéia, bradicardia ou acidose persistente.
2. Uma **infecção** (veja o Cap. 23) pode acompanhar a SDR e apresentar-se de diversas maneiras. Ademais, a instrumentação, como cateteres ou o equipamento respiratório, favorece o acesso de microrganismos para invadirem o neonato pré-termo imunologicamente imaturo. Sempre que houver suspeita de infecção, devem-se obter culturas apropriadas e prescrever antibióticos imediatamente.
3. **Hemorragia intracraniana** (veja o Cap. 27B). Os neonatos com SDR grave estão sob risco aumentado de hemorragia intracraniana e devem ser monitorados com ultra-sonografia transfontanela.
4. A **PCA** (veja o Cap. 25) freqüentemente complica a SDR. Apresenta-se tipicamente quando as pressões vasculares pulmonares começam a cair. Se não tratada, pode elevar o *shunt* esquerdo-direita e finalmente causar insuficiência cardíaca, manifestada por descompensação respiratória e cardiomegalia. As conseqüências sistêmicas do *shunt* podem incluir pressão arterial média baixa, acidose metabólica, redução

do débito urinário e piora da icterícia devida a hipoperfusão de órgãos. Geralmente tratamos os neonatos, sobretudo aqueles com peso < 1.500 g, com indometacina intravenosa caso eles apresentem quaisquer sinais de PCA sintomática, como sopro sistólico ou contínuo, precórdio hiperdinâmico, pulsos céleres ou pressão de pulso alargada. Nos neonatos que pesam < 1.000 g, tratamos com indometacina quando a PCA se torna clinicamente evidente (isto é, presença de sopro ductal sem os sinais ou sintomas de *shunt* esquerdo-direita grande). Reservamos a ligadura cirúrgica para aqueles nos quais a indometacina está contra-indicada (p. ex., com insuficiência renal ou enterocolite necrosante) ou para os que não responderam a dois ciclos de indometacina. Em neonatos maiores que estão melhorando continuamente apesar da PCA e não têm evidências de insuficiência cardíaca, restrição hídrica leve e o tempo podem levar ao fechamento do canal. O ibuprofeno intravenoso também está disponível para o fechamento farmacológico da PCA e talvez tenha menos efeitos colaterais renais que a indometacina.

G. As **complicações a longo prazo** incluem a DBP (veja o Cap. 24J) e outras complicações da prematuridade, como déficit do neurodesenvolvimento e retinopatia da prematuridade. O risco dessas complicações aumenta inversamente com o peso ao nascer e a idade gestacional.

Leituras Sugeridas

Halliday HL. Recent clinical trials of surfactant treatment for neonate. *Biol Neonate* 2006; 89(4):323–329.

Hamvas A. Inherited surfactant protein-B deficiency and surfactant protein-C associated disease: Clinical features and evaluation. *Semin Perinatol* 2006; 30(6):316–326.

Ramanathan R. Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term or term newborns with acute RDS. *J Perinatol* 2006; 26 (Suppl 1):S51–S56.

24B VENTILAÇÃO MECÂNICA

Eric C. Eichenwald

I. PRINCÍPIOS GERAIS. A ventilação mecânica é um procedimento invasivo de suporte à vida com muitos efeitos sobre o sistema cardiopulmonar. O objetivo é otimizar a troca gasosa e o estado clínico através de FiO_2 (concentração fracionada de oxigênio inspirado) e pressões do respirador/volume corrente mínimos. A estratégia ventilatória empregada para realizar esse objetivo depende, em parte, da enfermidade do recém-nascido. Além disso, avanços recentes na tecnologia trouxeram mais opções de assistência ventilatória para os neonatos.

II. TIPOS DE SUPORTE VENTILATÓRIO

A. Pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP)

1. **A CPAP geralmente é administrada por meio de um respirador.** Qualquer sistema utilizado para administrar CPAP deve permitir monitoração contínua da pressão fornecida e estar equipado com alarmes de segurança para indicar quando a pressão estiver acima ou abaixo do nível desejado. De outro modo, a CPAP pode ser administrada por um sistema simplificado que inclui fluxo de oxigênio misturado às vias respiratórias do recém-nascido com a extremidade do tubo submersa em solução de ácido acético a 0,25% em água estéril à profundidade desejada para gerar pressão ("CPAP em selo d'água").
2. **Características gerais.** Um fluxo contínuo de gás aquecido e umidificado circula através das vias respiratórias do paciente tipicamente à pressão de 3 a 8 cm H_2O, mantendo um volume pulmonar expiratório final elevado enquanto o neonato respira espontaneamente. A mistura de ar–oxigênio e a pressão nas vias respiratórias podem ser ajustadas. A CPAP geralmente é administrada através de prongas nasais ou um tubo nasofaríngeo. A CPAP endotraqueal prolongada não deve ser usada porque a alta resistência do tubo endotraqueal aumenta o trabalho da respiração, especialmente em neonatos pequenos. Os capacetes de pressão positiva e a CPAP em máscara contínua não são recomendados.
3. **Vantagens**
   a. A CPAP é menos invasiva que a ventilação mecânica e causa menos barotrauma.

b. Quando instituída precocemente em recém-nascidos com síndrome de desconforto respiratório (SDR), pode ajudar a prevenir colapso dos alvéolos e das vias respiratórias, o qual poderia resultar em deterioração da PaO_2, e, desse modo, reduzir a necessidade de ventilação mecânica.

c. A CPAP reduz a freqüência de episódios de apnéia obstrutiva e mista em alguns neonatos.

4. Desvantagens

a. A CPAP não melhora a ventilação e pode piorá-la.

b. A CPAP fornece suporte respiratório inadequado diante de alterações intensas na complacência e resistência pulmonares.

c. A manutenção da CPAP nasal ou nasofaríngea em neonatos grandes e ativos pode ser tecnicamente difícil.

d. O ar deglutido pode elevar o diafragma e deve ser removido por sonda gástrica.

5. Indicações

a. Tratamento precoce de neonatos prematuros com dificuldade respiratória mínima e necessidade mínima de oxigênio suplementar (SDR leve) para prevenir atelectasia.

b. Episódios de apnéia moderadamente freqüentes.

c. Após extubação recente.

d. Desmame de neonatos com dependência crônica do respirador.

B. Os respiradores ciclados pelo tempo, limitados por pressão e de fluxo contínuo são usados com maior freqüência em recém-nascidos com insuficiência respiratória.

1. Características gerais. Um fluxo contínuo de gás aquecido e umidificado circula através das vias respiratórias do recém-nascido; o gás é uma mistura selecionada de ar com oxigênio. Determinam-se a pressão inspiratória máxima (P_I), a pressão expiratória final positiva (PEEP) e o ciclo respiratório (freqüência e duração da inspiração e expiração).

2. Vantagens

a. O fluxo contínuo de gás fresco permite que o recém-nascido realize esforços respiratórios espontâneos entre as incursões do respirador (ventilação mandatória intermitente, IMV).

b. Mantém-se bom controle sobre as pressões respiratórias.

c. A duração da inspiração e da expiração pode ser controlada de maneira independente.

d. O sistema é relativamente simples e barato.

3. Desvantagens

a. O volume corrente é malcontrolado.

b. O sistema não responde a alterações na complacência do sistema respiratório.

c. Os neonatos com respiração espontânea que respiram defasados do respirador em um número excessivo de incursões da IMV ("brigam" com o respirador) podem receber ventilação inadequada e correm risco aumentado de extravasamento de ar.

4. Indicações. Úteis em qualquer forma de doença pulmonar em recém-nascidos.

C. Os **respiradores sincronizados** e desencadeados pelo paciente (assistocontrolados ou com suporte de pressão) são adaptações dos respiradores limitados por pressão convencionais utilizados em recém-nascidos.

1. Características gerais. Esses respiradores combinam as características dos respiradores de fluxo contínuo, ciclados pelo tempo e limitados por pressão com um sensor de pressão nas vias respiratórias, fluxo de ar ou movimento respiratório. Através da medição do fluxo ou do movimento inspiratório, o respirador fornece incursões intermitentes de pressão positiva em uma freqüência definida em sincronia com os esforços inspiratórios do neonato (IMV sincronizada, ou ventilação mandatória intermitente sincronizada [SIMV]). Durante a apnéia, os respiradores em modo SIMV continuam a fornecer a freqüência de IMV definida. Na ventilação desencadeada pelo paciente, uma incursão com pressão positiva é fornecida a cada esforço inspiratório. Em conseqüência, o respirador administra incursões com pressão positiva mais freqüentes, em geral permitindo redução da pressão inspiratória máxima (PIP) necessária para uma troca gasosa adequada. Durante a apnéia, o respirador em modo desencadeado pelo paciente fornece uma freqüência ("controlada") de IMV selecionada pelo operador. Em alguns respiradores, as incursões da IMV sincronizada podem ser complementadas por incursões com suporte de pressão no recém-nascido com respiração espontânea. Também podem-se utilizar respiradores equipados com sensor de fluxo para monitorar o volume corrente fornecido continuamente por integração do sinal de fluxo.

2. Vantagens

a. A **sincronização do fornecimento de incursões de pressão positiva** com o esforço inspiratório do neonato reduz o fenômeno de respiração defasada das incursões de IMV ("briga" com o respirador). Isso pode reduzir a necessidade de medicamentos sedativos e auxiliar no desmame da ventilação mecânica em neonatos.

b. **Assincronia marcante** das incursões do respirador durante a IMV convencional esteve associada à ocorrência de extravasamento de ar e hemorragia intraventricular. Não se sabe se o uso de SIMV ou ventilação assistocontrolada reduz tais complicações.

3. Desvantagens

a. **Sob certas condições,** os respiradores podem fornecer indevidamente uma incursão em decorrência de sinais artificiais ou deixar de disparar em virtude de problemas com o sensor.

b. Dispõem-se de poucos dados sobre os efeitos da ventilação desencadeada pelo paciente em recém-nascidos. A ventilação com suporte de pressão pode ser inoportuna para neonatos prematuros pequenos com padrões respiratórios irregulares e apnéia freqüente devido ao potencial de variabilidade significativa da ventilação.

c. Seu emprego é mais dispendioso e complicado que um dispositivo limitado por pressão convencional.

4. Indicações. A SIMV pode ser usada quando um respirador limitado por pressão convencional é indicado. Se disponível, pode ser o modo preferível de assistência ventilatória em neonatos que estejam respirando espontaneamente durante a IMV. As indicações da ventilação assistocontrolada e com suporte de pressão não foram estabelecidas, mas estão sob investigação ativa.

D. Os **respiradores ciclados a volume** raramente são usados em recém-nascidos, porém avanços recentes da tecnologia renovaram o interesse por esse modo ventilatório em determinadas situações. Devem-se utilizar apenas respiradores ciclados a volume especialmente desenvolvidos para recém-nascidos.

1. Características gerais. Os respiradores ciclados a volume são semelhantes àqueles limitados por pressão, exceto que o operador seleciona o volume fornecido em vez da PIP. A "garantia de volume" é um modo de SIMV no qual o respirador procura fornecer um volume corrente escolhido pelo operador durante as incursões mecânicas.

2. Vantagens. A pressão varia automaticamente com a complacência do sistema respiratório a fim de fornecer o volume corrente definido, teoricamente diminuindo a variabilidade da ventilação-minuto.

3. Desvantagens

a. O sistema é complicado e sua operação requer mais habilidade.

b. Como os volumes correntes em neonatos são pequenos, a maior parte do volume corrente definido se perde no circuito do respirador ou em vazamentos de ar em volta dos tubos endotraqueais sem *cuff*. Um monitor do volume corrente em linha separado pode ser útil.

c. É mais dispendioso que um dispositivo limitado por pressão.

4. Indicações. Pode ser útil quando a complacência pulmonar está mudando rapidamente.

E. O **respirador de alta freqüência** (HFV) é um importante recurso adicional à ventilação mecânica convencional em recém-nascidos. As indicações e estratégias ventilatórias do HFV continuam a evoluir com a experiência clínica. Três tipos de HFV estão aprovados para uso em recém-nascidos: oscilador de alta freqüência (HFO), interruptor do fluxo de alta freqüência (HFFI) e respirador a jato de alta freqüência (HFJ).

1. Características gerais. Os HFV disponíveis são semelhantes, a despeito de diferenças consideráveis no desenho. Todos os HFV são capazes de fornecer freqüências altíssimas (300 a 1.500 incursões/minuto, 5–25 Hz; 1 Hz = 60 incursões/minuto) com volumes correntes iguais ou menores que o espaço morto anatômico. Esses respiradores aplicam uma pressão distensora contínua para manter o volume pulmonar elevado; volumes correntes pequenos se superpõem em rápida freqüência. Os respiradores HFJ são acompanhados de um dispositivo convencional limitado a pressão que é usado para fornecer incursões intermitentes de "suspiro" para ajudar a prevenir atelectasia. As incursões de "suspiro" não são usadas na ventilação HFO. A expiração é passiva (isto é, dependente do ressalto da parede torácica e dos pulmões) com as máquinas de HFFI e HFJ, mas é ativa com a HFO. Os mecanismos de troca gasosa na HFV são incompletamente compreendidos.

2. Vantagens

a. Os **HFV** podem alcançar ventilação adequada enquanto evitam as grandes oscilações do volume pulmonar exigidas por respiradores convencionais e associadas a lesão pulmonar. Assim, podem ser úteis nas síndromes de extravasamento de ar pulmonar (enfisema intersticial pulmonar [EIP], pneumotórax), ou em neonatos refratários à ventilação mecânica convencional.

b. O **HFV** permite o uso de pressão média nas vias respiratórias (MAP) alta para obter recrutamento alveolar e a resultante melhora na igualdade da ventilação-perfusão ($\dot{V}/\dot{Q}$). Isso pode ser vantajoso em neonatos com insuficiência respiratória grave exigindo MAP alta para manter a oxigenação adequada em respirador mecânico convencional.

3. Desvantagens. Apesar das vantagens teóricas do HFV, nenhum benefício significativo desse método foi demonstrado na aplicação clínica rotineira em comparação com os respiradores mais convencionais. Apenas um estudo rigorosamente controlado encontrou pequena redução da displasia broncopulmonar (DBP) em neonatos de alto risco tratados com ventilação oscilatória de alta freqüência (HFOV) como principal modo ventilatório. Contudo, essa experiência provavelmente não pode ser generalizada, pois outros estudos não encontraram nenhuma diferença. Tais respiradores são mais complexos e dispendiosos, e a experiência clínica de longo prazo é menor. Os estudos iniciais com a HFO sugeriram aumento do risco de hemorragia intraventricular significativa, porém essa complicação não foi observada em estudos clínicos recentes. Não existem estudos comparando os diferentes tipos de HFV; portanto, as vantagens ou desvantagens relativas de HFO, HFFI e HFJ, se existentes, não estão caracterizadas.

4. Indicações. Os HFV são utilizados principalmente como tratamento de resgate para neonatos refratários à ventilação convencional. Mostrou-se que os respiradores HFJ e HFO são superiores à ventilação convencional em recém-nascidos com síndromes de extravasamento de ar, especialmente EIP. Em virtude do potencial de complicações, não utilizamos a ventilação de alta freqüência como modo principal de assistência ventilatória em neonatos.

F. Pressão negativa. Essas versões neonatais do "pulmão de aço" adulto raramente são empregadas porque o acesso da enfermagem é limitado pelo cilindro de pressão negativa e porque a vedação no pescoço as torna factíveis apenas para neonatos grandes. Seu uso limita-se a lactentes maiores com problemas neuromusculares que podem ser ventilados sem tubo endotraqueal.

III. INDICAÇÕES DO SUPORTE RESPIRATÓRIO. Veja no Cap. 36 os procedimentos de intubação e seleção apropriada dos tamanhos de tubos endotraqueais.

A. As **indicações** da CPAP no recém-nascido pré-termo com SDR incluem:

1. Neonato prematuro de poucos dias de vida com dificuldade respiratória mínima e baixa necessidade de oxigênio suplementar (para prevenir atelectasia).
2. Dificuldade respiratória e necessidade de FiO_2 acima de 0,30 por capacete.
3. FiO_2 acima de 0,40 por capacete.
4. Retrações e/ou dificuldade clinicamente significativas após extubação recente.
5. Em geral, os neonatos com SDR que necessitam de FiO_2 acima de 0,35 a 0,40 na CPAP devem ser intubados, ventilados e tratados com reposição de surfactante. Em algumas unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), a intubação para terapia com surfactante em neonatos com SDR é seguida por extubação imediata e CPAP. Esse método de administração de surfactante requer mais investigação antes de ser recomendado rotineiramente. Instituímos ventilação mecânica para todos os neonatos que recebem surfactante.

B. As indicações relativas da ventilação mecânica em recém-nascidos incluem:

1. Apnéia intermitente freqüente e refratária ao tratamento farmacológico.
2. Tratamento precoce quando o uso da ventilação mecânica é previsto devido à deterioração da troca gasosa.
3. Alívio do "trabalho da respiração" em neonato com sinais de dificuldade respiratória.
4. Administração de surfactante em neonatos com SDR.

C. Indicações absolutas da ventilação mecânica

1. Apnéia prolongada.
2. PaO_2 inferior a 50 mm Hg ou FiO_2 superior a 0,80. Essa indicação pode não ser válida para o recém-nascido com cardiopatia congênita cianótica.
3. $PaCO_2$ acima de 60 mm Hg com acidemia persistente.
4. Anestesia geral.

IV. COMO OS AJUSTES DO RESPIRADOR AFETAM OS GASES SANGUÍNEOS

A. Oxigenação (veja o Quadro 24B.1)

1. **FiO_2.** O objetivo é manter o transporte de oxigênio tecidual adequado. Em geral, isso é alcançado pela obtenção de uma PaO_2 de 50 a 70 mm Hg, a qual resulta em saturação de hemoglobina de 88 a 95% (veja a Fig. 24B.1). O aumento do oxigênio inspirado é o meio mais simples e direto de aumentar a oxigenação. Em neonatos prematuros, o risco de retinopatia e toxicidade pulmonar pelo oxigênio é um argumento em favor de redução da PaO_2. Para neonatos com outros distúrbios, a PaO_2 ideal talvez seja mais alta. A toxicidade pulmonar direta do oxigênio começa a ocorrer com níveis de FiO_2 acima de 0,60 a 0,70.

2. **MAP**

   a. A MAP é a área média embaixo da curva da forma de onda da pressão. Muitos respiradores atuais mostram a MAP ou podem ser equipados com um dispositivo para fazê-lo; pode-se calcular a MAP através da seguinte equação: $MAP = ([PIP - PEEP][T_I]/T_I + T_E) + PEEP$. A MAP é elevada por aumentos da PEEP, pressão inspiratória (P_I), tempo inspiratório (T_I), freqüência e taxa de fluxo. Todas essas alterações elevam a PaO_2, mas cada uma tem efeitos diferentes na $PaCO_2$. Para uma dada elevação da MAP, o aumento da PEEP obtém o maior aumento da PaO_2. Outras formas de aumentar a MAP são aumentar a P_I e prolongar o T_I.

   b. A MAP ideal resulta do equilíbrio entre otimização da PaO_2, redução da toxicidade direta do oxigênio, minoração do barotrauma, obtenção de ventilação adequada e diminuição dos efeitos adversos cardiovasculares. A lesão pulmonar induzida pelo respirador está provavelmente relacionada mais estreitamente com oscilações do volume pulmonar entre picos, porém alterações na pressão das vias respiratórias também podem ser implicadas.

   c. Uma MAP de apenas 5 cm H_2O pode ser suficiente em neonatos com pulmões normais, enquanto 20 cm H_2O ou mais podem ser necessários na SDR grave. Uma MAP excessiva pode impedir o retorno venoso e prejudicar o débito cardíaco.

3. **Ventilação (veja o Quadro 24B.2)**

   a. A eliminação de CO_2 depende da ventilação-minuto. Como ela é o produto da freqüência respiratória pelo volume corrente, aumentos da freqüência do respirador reduzem a $PaCO_2$. Pode-se aumentar o volume corrente por aumento da P_I nos respiradores ciclados a pressão ou por aumento do volume nos equipamentos limitados por volume. Como o volume corrente é uma função da diferença entre a P_I e PEEP, uma redução da PEEP também aumenta a ventilação. Em volumes correntes muito baixos, o volume do espaço motor torna-se importante e pode acarretar retenção de CO_2.

   b. A $PaCO_2$ ideal varia de acordo com o estado patológico. Para neonatos muito imaturos ou aqueles com extravasamento de ar, uma $PaCO_2$ de 50 a 60 mm Hg pode ser tolerada para minorar a lesão pulmonar induzida pelo respirador, desde que o pH esteja $> 7,25$.

QUADRO 24B.1 Ajustes do Respirador para Aumentar a Oxigenação

Parâmetro	Vantagem	Desvantagem
↑ FiO_2	Minora o barotrauma Facilmente executado	Não influencia a igualdade de $\dot{V}/\dot{Q}$ Toxicidade direta, especialmente > 0,60
↑ P_I	Pressão de abertura crítica Melhora a $\dot{V}/\dot{Q}$	Barotrauma: extravasamento de ar, DBP
↑ PEEP	Mantém a CRF/previne colapso Aumenta a perviedade de vias respiratórias obstruídas Regulariza a respiração	Desloca para curva de complacência mais rígida Obstrui o retorno venoso Aumenta o trabalho expiratório e o CO_2 Aumenta o espaço morto
↑ T_I	Aumenta a MAP sem aumentar a P_I "Tempo de abertura crítico"	Requer freqüências menores, P_I mais alta Menor ventilação-minuto para uma dada combinação P_I–PEEP
↑ Fluxo	Onda quadrada — maximiza a MAP	Maior força de cisalhamento, mais barotrauma Maior resistência em fluxos mais altos
↑ Freqüência	Aumenta a MAP embora use P_I mais baixa	PEEP inadvertida com freqüências altas ou constante a longo prazo

↑ = aumento; DBP = displasia broncopulmonar; FiO_2 = concentração fracionada de oxigênio inspirado; CRF = capacidade residual funcional; P_I = pressão inspiratória; T_I = tempo inspiratório; MAP = pressão média nas vias respiratórias; PEEP = pressão expiratória final positiva; $\dot{V}/\dot{Q}$ = relação ventilação-perfusão. Todos os ajustes (exceto o da FiO_2) resultam em pressão média nas vias respiratórias (MAP) mais alta.

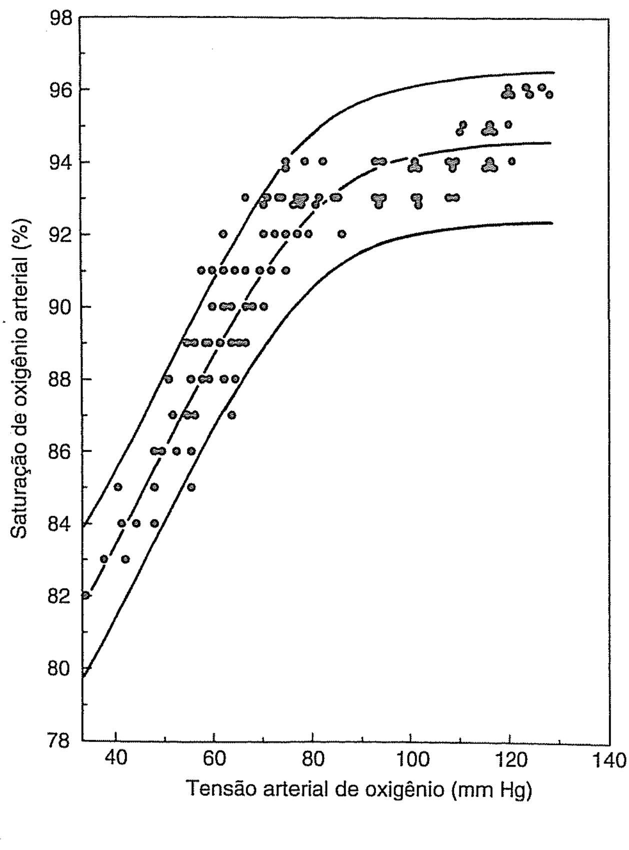


Fig. 24B.1 Comparação de medições conjuntas da saturação de oxigênio por oximetria de pulso e da tensão de oxigênio por eletrodo de oxigênio arterial umbilical permanente. As linhas representam ± 2 desvios–padrão. (Modificado de Wasunna A, Whitelaw AG. Pulse oximetry in preterm infants. *Arch Dis Child* 1987; 62:957.)

QUADRO 24B.2 **Ajustes do Respirador para Aumentar a Ventilação e Reduzir a $Paco_2$**

Parâmetro	Vantagem	Desvantagem
↑ Freqüência	Fácil de ajustar Minora o barotrauma	Mantém a mesma relação espaço morto/volume corrente Pode acarretar PEEP inadvertida
↑ P_I	Aumento do fluxo geral (melhora da relação espaço morto/volume corrente)	Mais barotrauma Desloca para curva de complacência mais rígida
↓ PEEP	Amplia a pressão de compressão Diminui o espaço morto Diminui a carga expiratória Desloca para curva de complacência mais íngreme	Reduz a MAP Reduz a oxigenação/colapso alveolar Reduz a perviedade de vias respiratórias obstruídas/ fechadas
↑ Fluxo	Permite T_I mais curto, T_E mais longo	Mais barotrauma
↑ T_E	Permite mais tempo para expiração passiva diante de uma constante de tempo prolongada	Encurta o T_I Reduz a MAP Reduz a oxigenação

↓ Redução; T_E = tempo expiratório; Fio_2 = concentração fracionada de oxigênio inspirado; ↑ = aumento; T_I = tempo inspiratório; MAP = pressão média nas vias respiratórias; $Paco_2$ = pressão parcial de dióxido de carbono; P_I = pressão inspiratória máxima; PEEP = pressão expiratória final positiva.

V. ESTADOS PATOLÓGICOS

A. Efeitos das doenças. A insuficiência respiratória pode advir de inúmeras doenças através de uma variedade de mecanismos fisiopatológicos. A estratégia ventilatória ideal deve levar em conta a fisiopatologia, a evolução temporal esperada e as vulnerabilidades particulares do paciente.

B. A **mecânica pulmonar** influencia a estratégia ventilatória selecionada.

1. **Complacência é a rigidez** ou distensibilidade do pulmão e da parede torácica, isto é, a alteração do volume (ΔV) produzida por uma alteração na pressão (ΔP), ou $\Delta V/\Delta P$. Diminui na presença de deficiência de surfactante, excesso de água pulmonar e fibrose pulmonar. Também é reduzida quando os pulmões estão hiperexpandidos.
2. **Resistência é o impedimento** ao fluxo de ar devido ao atrito entre o gás e as vias respiratórias (resistência das vias respiratórias) e entre os tecidos dos pulmões e da parede torácica (resistência tecidual viscosa). Quase metade da resistência das vias respiratórias provém das vias respiratórias superiores, incluindo o tubo endotraqueal quando utilizado. A resistência é alta em doenças caracterizadas por obstrução das vias respiratórias, como a aspiração de mecônio e a DBP. A resistência pode mudar rapidamente se, por exemplo, secreções ocluírem parcialmente o tubo endotraqueal.
3. **Constante de tempo** é o produto da complacência pela resistência. É uma medida do tempo que leva para equilibrar a pressão entre as vias respiratórias proximais e os alvéolos. As constantes do tempo expiratório são um pouco mais longas que as do tempo inspiratório. Quando as constantes de tempo são longas, como na aspiração de mecônio, deve-se ter o cuidado de definir tempos inspiratórios e freqüências do respirador que permitam inspiração adequada para obter o volume corrente necessário e expiração adequada para evitar PEEP inadvertida.
4. **Capacidade residual funcional (CRF)** é uma medida do volume dos pulmões ao fim da expiração. A CRF está reduzida em doenças que permitam colapso alveolar, particularmente na deficiência de surfactante.
5. **Igualdade de $\dot{V}/\dot{Q}$.** As doenças que reduzem a área de superfície alveolar (por meio de atelectasia, exsudatos inflamatórios ou obstrução) permitem *shunt* intrapulmonar de sangue dessaturado. O oposto ocorre na hipertensão pulmonar persistente, quando o *shunt* extrapulmonar desvia sangue para longe do pulmão ventilado. Ambos os mecanismos resultam em recirculação sistêmica de sangue dessaturado.
6. O **trabalho da respiração** é especialmente importante nos neonatos menores e naqueles com doença pulmonar crônica cuja resistência alta das vias respiratórias, complacência pulmonar reduzida, parede torácica complacente e musculatura fraca podem sobrepujar suas necessidades metabólicas de energia e impedir o crescimento.

C. Estados patológicos específicos. Vários dos processos patológicos neonatais mais comuns são descritos no texto subseqüente e apresentados no Quadro 24B.3, juntamente com as estratégias ventilatórias

QUADRO 24B.3 **Fisiologia Pulmonar Neonatal por Estado Patológico**

Doença	Complacência mL/cm H_2O	Resistência cm H_2O/mL/s	Constante de tempo (s)	CRF (mL/kg)	Igualdade de $\dot{V}/\dot{Q}$	Trabalho
RN a termo normal	4–6	20–40	0,25	30	–	–
SDR	↓ ↓	–	↓ ↓	↓	↓ / ↓ ↓	↑
Aspiração de mecônio	– / ↓	↑ / ↑ ↑	↑	↑ /↑ ↑	↓ ↓	↑
DBP	↑ / ↓	↑ ↑	↑	↑ ↑	↓ ↓ / ↓	↑ ↑
Extravasamento de ar	↓ ↓	– / ↑	– / ↑	↑ ↑	↓ / ↓ ↓	↑ ↑
Apnéia do MBPN	↓	–	↓ ↓	– / ↓	↓ / –	– / ↑

DBP = displasia broncopulmonar; ↓ redução; /, ou; CRF = capacidade residual funcional; ↑ = aumento; – = pouca ou nenhuma alteração; SDR = síndrome de desconforto respiratório; $\dot{V}/\dot{Q}$ = relação ventilação-perfusão; MBPN = neonato de muito baixo peso ao nascer.

ideais. Antes de instituir suporte ventilatório, contudo, os clínicos devem pesquisar causas mecânicas de dificuldade respiratória, incluindo pneumotórax ou obstrução das vias respiratórias.

1. **SDR** (veja o Cap. 24A)
   a. **Fisiopatologia.** A SDR é causada por deficiência de surfactante, que resulta em diminuição marcante da complacência (pulmão duro). Isso induz colapso alveolar difuso com desigualdade de $\dot{V}/\dot{Q}$ e aumento do trabalho da respiração.
   b. **Reposição de surfactante.** Recomendamos a intubação e início de ventilação mecânica precocemente na evolução da SDR a fim de instituir o tratamento com surfactante prontamente. A evolução temporal típica de intensificação, estabilização e desmame na SDR clássica mudou com o advento da terapia com surfactante. A estratégia ventilatória deve considerar o risco aumentado de pneumotórax à medida que a complacência aumenta e as constantes de tempo se prolongam, especialmente com as rápidas melhoras que podem ocorrer após a administração de surfactante. Em todas as abordagens, uma $Paco_2$ acima do nível fisiológico é aceitável para minimizar a lesão pulmonar induzida pelo respirador.
   c. **Estratégia ventilatória**
      i. **CPAP.** Nos neonatos levemente afetados que talvez não necessitem de intubação e administração de surfactante, usa-se CPAP no início da evolução da doença para prevenir a piora da atelectasia. A CPAP é instituída em 5 a 6 cm H_2O e aumentada até no máximo 7 a 8 cm H_2O, embora às vezes sejam utilizadas pressões mais altas. A CPAP é titulada pela avaliação clínica das retrações e da freqüência respiratória e por observação da saturação de O_2. Como alternativa, em neonatos com SDR um pouco mais grave, pode-se considerar a intubação para administração de surfactante, um curto período de ventilação mecânica, seguido por CPAP quando a troca gasosa melhorar.
      ii. A ventilação mecânica é empregada quando a desigualdade de $\dot{V}/\dot{Q}$ é tão intensa que a Fio_2 elevada e CPAP são insuficientes, ou nos recém-nascidos que entram em fadiga devido ao maior trabalho da respiração. Dados recentes sugerem que uma estratégia ventilatória que evite grandes alterações do volume corrente (V_C) pode reduzir a lesão pulmonar induzida pelo respirador. O objetivo de todas as estratégias de ventilação assistida no recém-nascido com SDR deve ser fornecer o menor nível possível de suporte ventilatório para manter oxigenação e ventilação adequadas e, ao mesmo tempo, tentar reduzir a lesão pulmonar aguda e crônica secundária a barotrauma/volutrauma e à toxicidade do oxigênio. Nossa conduta preferida é manter a MAP apropriada com um T_I inicial definido em 0,3 segundo e freqüência de 20 a 40 incursões/minuto. Raramente um T_I mais longo é necessário para garantir a oxigenação adequada. Essa técnica ventilatória requer P_I moderada para fornecer ventilação-minuto adequada e manter o recrutamento alveolar.
      iii. **P_I e PEEP.** A P_I, aplicada para recrutar alvéolos, é inicialmente estimada por uma boa excursão torácica e geralmente é de 20 a 25 cm H_2O. A PEEP é definida em 4 a 5 cm H_2O e pode subir até 6 cm H_2O. Uma PEEP mais alta pode interferir no débito cardíaco e deve ser evitada na SDR aguda.
      iv. **Fluxo.** Taxas de fluxo de 7 a 12 L/minuto são necessárias para gerar uma forma de onda da pressão relativamente quadrada. Fluxos mais altos podem ser essenciais com uma P_I muito alta (> 35 cm H_2O).

v. A freqüência inicial geralmente é definida em 20 a 40 incursões/minuto e ajustada de acordo com os resultados da gasometria sanguínea.

vi. **Desmame.** Quando o paciente se torna estável, a FiO_2 e a P_I são desmamadas primeiro, de maneira alternada com a freqüência, em resposta à avaliação da excursão torácica, do oxigênio suplementar e resultados da gasometria arterial. A extubação geralmente é bem-sucedida quando as freqüências do respirador são < 20 a 25 incursões/minuto. Pode-se utilizar citrato de cafeína para facilitar a respiração espontânea antes da extubação; esse medicamento aumenta a taxa de sucesso da extubação em neonatos de muito baixo peso ao nascer.

vii. **Vantagens e desvantagens.** Essa estratégia ventilatória maximiza o recrutamento alveolar, mas com um potencial de maior barotrauma secundário à P_I mais alta e volutrauma secundário ao V_C mais alto.

viii. **Estratégias ventilatórias alternativas.** Uma conduta alternativa à ventilação mecânica na SDR baseia-se em freqüências elevadas para manter a MAP e redução da P_I e do V_C para minorar o barotrauma/volutrauma. Utilizam-se freqüências de 60 a 80 incursões/minuto, com T_I de apenas 0,2 segundo. PEEP inadvertida não é observada porque a constante de tempo na SDR pode ser de apenas 0,05 segundo. A P_I é ajustada para apenas 12 a 18 cm H_2O, com PEEP de 4 a 5 cm H_2O. Os parâmetros iniciais baseiam-se na ausculta de murmúrio respiratório bom e são aumentados quando necessário para manter a ventilação-minuto e oxigenação adequadas. Em geral, a pressão é desmamada primeiro, embora a freqüência permaneça alta, ou por decrementos de 10% da freqüência alternada com a pressão conforme tolerado. Essa estratégia ventilatória pode minorar o barotrauma devido à P_I e utiliza um V_C menor, com a desvantagem de menos recrutamento alveolar e conseqüente necessidade de FiO_2 mais alta para manter a saturação de oxigênio adequada.

A ventilação de alta freqüência pode ser instituída se a ventilação convencional não mantiver a troca gasosa adequada. A ventilação de alta freqüência deve ser empregada apenas por clínicos familiarizados com sua aplicação. Consideramos a HFV quando a MAP necessária para uma troca gasosa adequada excede 10 a 11 cm H_2O em neonatos pequenos e 12 cm H_2O em neonatos maiores ou se ocorrer extravasamento de ar. As estratégias diferem segundo o uso de HFJ, HFO ou HFFI. Preferimos a HFOV às outras HFV disponíveis por seu fácil uso e aplicabilidade em uma grande variedade de doenças pulmonares e pesos de recém-nascidos.

a) **Ventilação HFJ.** A HFJ requer um adaptador especial do tubo endotraqueal convencional para permitir a conexão à porta do jato do respirador.

1) **P_I e PEEP.** As pressões máximas no respirador a jato são no início definidas cerca de 20% abaixo dos níveis que estavam sendo utilizados na ventilação convencional e ajustadas para obter vibração torácica adequada, avaliada clinicamente e pela gasometria arterial. A P_I, PEEP e FiO_2 são ajustadas quando necessário para manter a oxigenação. A eliminação de CO_2 depende da diferença de pressão (P_I − PEEP). Devido às menores pressões máximas necessárias para ventilar, pode-se aumentar a PEEP, se necessário, para 8 a 10 cm H_2O a fim de melhorar a oxigenação.

2) **Freqüência.** A freqüência geralmente é definida em 420 incursões/minuto, com tempo inspiratório da válvula do jato de 0,02 segundo.

3) **Parâmetros do respirador convencional.** Depois que a ventilação HFJ estiver ajustada adequadamente, reduz-se a freqüência do respirador convencional para 2 a 10 incursões/minuto a fim de ajudar a manter o recrutamento alveolar, com P_I 2 a 3 cm H_2O inferior à P_I do jato. Nas síndromes de extravasamento de ar, pode ser vantajoso não fornecer incursões de suspiro com o respirador convencional, desde que a PEEP seja definida alta o suficiente para manter o volume pulmonar.

4) O **desmame** da ventilação HFJ é realizada por redução da P_I do jato, em resposta aos resultados da gasometria arterial, e da FiO_2. A PEEP é desmamada conforme tolerado se pressões acima de 4 a 5 cm H_2O forem utilizadas. A freqüência e o tempo da válvula do jato geralmente não são ajustados.

5) **Estratégias semelhantes** descritas para a HFJ são válidas para a HFFI.

b) **HFOV.** Com HFO, os parâmetros selecionados pelo operador incluem MAP, freqüência e amplitude do pistão.

1) **MAP.** Na SDR, a MAP inicial geralmente é definida 2 a 5 cm H_2O acima daquela usada no respirador convencional a fim de aumentar o recrutamento alveolar. A MAP usada com HFO é titulada de acordo com a necessidade de O_2 e visando manter a expansão pulmonar adequada na radiografia de tórax. Deve-se ter cautela de evitar hiperinsuflação pulmonar, a qual prejudicaria o transporte de oxigênio ao reduzir o débito cardíaco.

2) **A freqüência geralmente é definida como 10 a 15 Hz.** O tempo inspiratório é ajustado para 33%.

3) **Amplitude.** As alterações na amplitude do pistão afetam primariamente a ventilação. É ajustada para fornecer vibração torácica adequada, a qual é avaliada clinicamente e pela gasometria arterial.

4) **Taxas de fluxo** de 8 a 15 L/minuto costumam ser adequadas.

5) **Desmame.** Em geral, a FiO_2 é desmamada primeiro, seguida pela MAP em decrementos de 1 a 2 cm H_2O depois que a FiO_2 estiver abaixo de 0,6. A amplitude do pistão é ajustada por avaliação freqüente da vibração torácica e pelos resultados da gasometria arterial. A freqüência não costuma ser ajustada. Tanto na HFJ quanto na HFO, geralmente desmamamos para extubação após retornar à ventilação convencional, porém alguns neonatos podem ser extubados diretamente da HFV.

2. **Síndrome de aspiração de mecônio (SAM) (veja o Cap. 24K)**

a. **Fisiopatologia.** A SAM resulta da aspiração de líquido amniótico tinto de mecônio. A gravidade da síndrome está relacionada com o insulto da asfixia associada e a quantidade aspirada. O mecônio aspirado causa obstrução aguda das vias respiratórias, resistência acentuada dessas vias, atelectasia esparsa com desigualdade de $\dot{V}/\dot{Q}$ e hiperexpansão devida aos efeitos obstrutivos em válvula esférica. A fase obstrutiva é seguida por uma fase inflamatória 12 a 24 horas depois que acarreta maior envolvimento alveolar. A aspiração de outros líquidos (como sangue ou líquido amniótico) tem efeitos similares porém mais leves.

b. **Estratégia ventilatória.** Em virtude dos efeitos em válvula esférica, a aplicação de pressão positiva pode gerar pneumotórax ou outro extravasamento de ar, portanto a instituição de ventilação mecânica requer consideração cuidadosa dos riscos e benefícios. Níveis de PEEP baixos (4–5 cm H_2O) ajudam a manter a perviedade das vias respiratórias parcialmente obstruídas e a melhorar a igualdade de $\dot{V}/\dot{Q}$. Níveis mais altos podem causar hiperinsuflação. Se a resistência das vias respiratórias for alta e a complacência normal, uma estratégia com freqüência baixa e pressão moderada é necessária. Se a pneumonite for mais proeminente, podem-se utilizar freqüências mais rápidas. Sedação ou relaxamento muscular pode ser usado para minorar os riscos de extravasamento de ar na SAM grave devido às altas pressões transpulmonares que esses neonatos grandes podem gerar quando "brigam" com o respirador, bem como à hiperexpansão em válvula esférica causada pela doença. O uso de IMV sincronizada pode ser oportuno. O desmame pode ser rápido, se a doença estiver relacionada primariamente com obstrução das vias respiratórias, ou prolongado, se complicada por barotrauma e inflamação intensa. A terapia com surfactante nos casos mais graves de SAM pode aumentar a complacência pulmonar e a oxigenação e deve ser considerada.

A ventilação de alta freqüência também tem sido bem-sucedida em neonatos com SAR que se mostram refratários à ventilação convencional ou que sofreram extravasamento de ar. As estratégias são semelhantes àquelas descritas no texto precedente. Durante a HFO, freqüências mais baixas (8–10 Hz) podem ser úteis para melhorar a oxigenação nos casos graves.

3. **DBP (veja VII.A.1)**

a. **Fisiopatologia.** A DBP advém de lesão dos alvéolos e das vias respiratórias. A formação de bolhas pode reduzir o ressalto. Fibrose e excesso de água pulmonar diminuem a complacência. As vias respiratórias podem estar estreitadas e fibróticas ou hiper-reativas. As vias respiratórias superiores podem estar hiperdistendidas e conduzir mal o fluxo respiratório. A DBP caracteriza-se por atelectasia focal móvel, hiperinsuflação com desigualdade de $\dot{V}/\dot{Q}$, elevações crônicas e agudas da resistência das vias respiratórias e aumento significativo do trabalho da respiração.

b. **Estratégia ventilatória.** A estratégia ideal é desmamar os neonatos do respirador tão logo possível para prevenir barotrauma e toxicidade do oxigênio adicionais. Se o desmame for impossível, os parâmetros do respirador devem ser reduzidos para permitir reparo tecidual e crescimento a longo prazo. Freqüências de apenas 10 a 15 incursões/minuto devem geralmente ser evitadas a fim de prevenir aumento do trabalho da respiração, mas um T_I mais longo (0,4–0,5 segundo) pode ser usado para manter a CRF. Pressões mais altas às vezes são necessárias (20–30 cm H_2O) devido aos pulmões rígidos, porém a resistência elevada impede a transferência da maior parte da pressão para os alvéolos. Deve-se manter a oxigenação (saturação de 90–92%), porém níveis mais altos da $PaCO_2$ são permitidos (55–65 mm Hg), desde que o pH seja normal. As descompensações agudas podem advir de broncoespasmo e acúmulo de líquido intersticial. São tratadas com ajuste da P_I, broncodilatadores e diuréticos. Os "episódios" agudos de DBP, nos quais a oxigenação e a resistência das vias respiratórias pioram abruptamente, decorrem de colapso das vias respiratórias maiores e podem ser bem tratados com PEEP mais alta (7–8 cm H_2O). Dessaturações rápidas e freqüentes secundárias a diminuição aguda da CRF durante o choro ou movimentos do recém-nascido respondem a ajustes da FiO_2, mas também podem ser parcialmente melhoradas por meio de PEEP mais alta. O desmame é um processo lento e difícil, com diminuições da freqüência de 1 a 2 incursões/minuto ou decrementos de 1 cm H_2O da P_I diariamente, quando tolerado. Felizmente, com as assistências médica e ventilatória avançadas desses neonatos, é raro que pacientes com DBP necessitem de traqueostomia para ventilação crônica.

4. **Extravasamento de ar (veja o Cap. 24E)**

a. **Fisiopatologia.** Pneumotórax e EIP são as duas síndromes de extravasamento de ar mais comuns. O pneumotórax ocorre quando o ar invade o espaço pleural. No EIP, o ar intersticial reduz sobremodo a complacência tecidual, bem como o ressalto. Ademais, o ar peribrônquico e perivascular pode comprimir as vias respiratórias e o suprimento vascular, causando "obstrução por ar".

b. Estratégia ventilatória. Como o ar é impelido para o interstício ao longo de todo o ciclo ventilatório, o principal objetivo é reduzir a MAP por meio de qualquer um de seus componentes (P_I, T_I, PEEP) e confiar que a FiO_2 elevada garantirá a oxigenação. Essa estratégia vale para todas as síndromes de extravasamento de ar. Se a redução da MAP não for tolerada, podem-se tentar outras técnicas. Como as constantes de tempo para o ar intersticial são bem mais longas que aquelas para os alvéolos, às vezes adotamos freqüências convencionais muito rápidas (até 60 incursões/minuto), que podem ventilar os alvéolos preferencialmente.

A ventilação de alta freqüência é uma alternativa importante nos casos de extravasamento de ar grave e, se disponível, pode ser o tratamento ventilatório de escolha. As estratégias de HFV para o extravasamento de ar diferem daquelas usadas na doença alveolar difusa. Conforme descrito acerca da ventilação convencional, o objetivo ventilatório nas síndromes de extravasamento de ar é reduzir a MAP, baseando-se na FiO_2 para manter a oxigenação. Com a HFJ e HFFI, a PEEP é mantida em níveis menores (4–6 cm H_2O), e poucas ou nenhuma incursão de suspiro é fornecida. Com a HFO, a MAP inicialmente usada é igual àquela que estava sendo utilizada no respirador convencional, e a freqüência é definida em 15 Hz. Durante o desmame, a MAP é reduzida progressivamente, tolerando-se uma FiO_2 mais alta na tentativa de limitar a exposição da MAP.

5. Apnéia (veja o Cap. 24I)

a. Fisiopatologia. Em alguns casos, a apnéia é grave o bastante para justificar suporte ventilatório, até mesmo na ausência de doença pulmonar. Essa situação pode advir de apnéia da prematuridade, durante ou após anestesia geral, ou de paralisia neuromuscular.

b. Estratégia ventilatória. Para neonatos totalmente dependentes do respirador, o objetivo deve ser fornecer ventilação "fisiológica" por meio de PEEP moderada (3–4 cm H_2O), fluxo de gás baixo e freqüências normais (30–40 incursões/minuto), com a P_I ajustada para prevenir hiperventilação (10–18 cm H_2O). T_I prolongado é desnecessário. Para os neonatos que precisam de ventilação mecânica devido a apnéia intermitente porém prolongada, freqüências baixas (12–15 incursões/minuto) podem ser suficientes.

VI. MEDIDAS ADICIONAIS À VENTILAÇÃO MECÂNICA

A. Pode-se utilizar **sedação** quando a agitação ou o sofrimento está associado a comprometimento excessivo da oxigenação e hipoxemia. Embora esse problema seja mais comum no recém-nascido sob ventilação a longo prazo, neonatos agudamente enfermos às vezes se beneficiam da sedação. A morfina (0,05–0,1 mg/kg) ou o fentanil (1–3 μg/kg) é usado mas pode causar depressão neurológica. O uso prolongado pode levar a dependência. O lorazepam (0,05–0,1 mg/kg/dose a cada 4–6 horas) ou midazolam (0,05–0,1 mg/kg/dose a cada 2–4 horas) tem sido usado em neonatos mais maduros e em situações mais crônicas em razão da sua longa duração de ação. Em neonatos pré-termo, métodos não-farmacológicos, como limitar a luz e o barulho ambientais e fornecer apoio comportamental, ajudam a reduzir a agitação e limitar a necessidade de medicamentos sedativos. Conforme mencionado, a IMV ou ventilação sincronizada também ajuda a diminuir a agitação e o comprometimento ventilatório.

B. O **relaxamento muscular** com brometo de pancurônio (0,1 mg/kg/dose, repetido se necessário) raramente é utilizado, mas pode ser indicado em alguns neonatos que continuam a respirar defasados do respirador após tentativas de encontrar parâmetros adequados e fracasso da sedação. Necessidade de altos níveis de FiO_2 (> 0,75) ou PIP (> 30 cm H_2O) também são indicações relativas para relaxamento muscular. Embora não existam dados inequívocos, a troca gasosa melhora em alguns neonatos após o relaxamento muscular, e a ocorrência de doença pulmonar crônica pode ser reduzida. O relaxamento muscular prolongado induz retenção hídrica e pode levar à deterioração da complacência. Administra-se sedação rotineiramente aos neonatos em uso de miorrelaxantes.

C. Monitoração dos gases sanguíneos (veja o Cap. 24C). Todos os neonatos sob ventilação mecânica precisam de monitoração contínua da saturação de oxigênio e medições intermitentes dos gases sanguíneos.

VII. COMPLICAÇÕES E SEQÜELAS.

Como uma tecnologia complexa e invasiva, a ventilação mecânica pode resultar em inúmeros desfechos adversos, tanto iatrogênicos quanto inevitáveis.

A. Barotrauma/volutrauma e toxicidade do oxigênio

1. A **displasia broncopulmonar** (DBP) está relacionada com pressões elevadas nas vias respiratórias e alterações do volume pulmonar, porém a toxicidade do oxigênio, as imaturidades anatômica e fisiológica e a suscetibilidade individual também contribuem.
2. O **extravasamento de ar** está diretamente relacionado com pressões elevadas nas vias respiratórias. O risco é mais alto quando a MAP é superior a 14 cm H_2O.

B. Mecânicas

1. A obstrução do tubo endotraqueal pode resultar em hipoxemia e acidose respiratória.
2. Mau funcionamento do equipamento, particularmente desconexão, não é incomum e requer sistemas de alarme funcionantes e vigilância.

C. Complicações da monitoração invasiva

1. Oclusão de artérias periféricas com infarto (veja o Cap. 26F).
2. Trombose aórtica por cateteres na artéria umbilical, às vezes levando à disfunção renal e hipertensão.

3. Êmbolos de cateteres lavados, particularmente para os membros inferiores, o leito esplâncnico ou até mesmo o cérebro.

D. Anatômicas

1. Estenose subglótica.
2. Sulcos palatinos por intubação orotraqueal prolongada.
3. Lesão das cordas vocais.

Leitura Sugerida

Carlo W. Assisted ventilation. In: Klaus M.H, Fanaroff A.A, eds. *Care of the high risk neonate*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001.

MONITORAÇÃO DOS GASES SANGUÍNEOS E DA FUNÇÃO PULMONAR

24C

James M. Adams

I. PRINCÍPIOS GERAIS. A monitoração dos gases sanguíneos nas unidades de terapia intensiva neonatal possibilita (i) avaliação da troca gasosa pulmonar; (ii) determinação da saturação de oxigênio-hemoglobina e do conteúdo arterial de oxigênio; e (iii) análise, embora limitada, da adequação do transporte tecidual de oxigênio. Usam-se técnicas invasivas e não-invasivas na prática clínica. A maior parte da monitoração da função pulmonar em terapia intensiva neonatal atualmente se dedica aos parâmetros da oxigenação.

II. USO E MONITORAÇÃO DE OXIGÊNIO. Em situações de emergência, deve-se administrar oxigênio suficiente para abolir a cianose. A monitoração de oxigênio deve ser instituída tão logo possível. A monitoração do uso agudo e crônico de oxigênio é essencial para reduzir o risco de lesão dos pulmões ou da retina imatura do recém-nascido prematuro.

A. Gasometria arterial. A Po_2 e Pco_2 arteriais são indicadores diretos da eficiência da troca gasosa pulmonar em neonatos com doença pulmonar aguda. A tensão arterial de oxigênio (Pao_2), medida sob condições de estabilidade dinâmica através de cateter permanente, é atualmente o "padrão ouro" para monitoração de oxigênio.

1. **Valores habituais.** A maioria das fontes considera 50 a 80 mm Hg uma faixa aceitável para a Pao_2 neonatal. Os neonatos prematuros sob ventilação mecânica exibem com freqüência grandes oscilações dos níveis da Pao_2. Em tais circunstâncias, o valor dos gases sanguíneos de uma amostra isolada pode não refletir precisamente a tendência geral da oxigenação.
2. **Coleta de amostras.** A fim de minorar os artefatos devidos à coleta e diluição de amostras, devem-se coletá-las para gasometria arterial em seringas com heparina seca, as quais são comercializadas para essa finalidade. A maioria dos analisadores modernos de gases sanguíneos permite determinar os valores destes, bem como outros parâmetros do sangue total, em amostras de 0,2 a 0,3 mL. As amostras devem ser analisadas dentro de 15 minutos ou preservadas em gelo se forem enviadas para um laboratório distante. A coleta da amostra por punção percutânea é utilizada quando a necessidade de medição é infreqüente ou um cateter permanente não está disponível. Contudo, o desconforto da punção pode resultar em agitação e queda da Pao_2, de modo que o valor obtido subestima o valor real em estabilidade dinâmica.

B. Determinação dos gases sanguíneos capilares. Essa técnica requer aquecimento extenso do membro, punção sob fluxo livre e coleta estritamente anaeróbica. Nessas condições, a coleta de amostra capilar pode ser útil à determinação do pH e da Pco_2. Entretanto, as técnicas apropriadas de coleta são difíceis de garantir na situação clínica, e não se devem usar amostras de sangue capilar para determinar a Pao_2.

C. A análise contínua dos gases sanguíneos através de cateter permanente foi preconizada para fornecer dados rápidos, em tempo real e reduzir o volume de sangue necessário para gasometrias repetidas. A tecnologia recente tem utilizado sistemas de fibra óptica com sensores ópticos inseridos dentro de cateteres vasculares já instalados. Tais dispositivos são empregados na monitoração de circuitos durante a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e na monitoração de neonatos prematuros através de cateteres arteriais umbilicais. A correlação descrita com os valores da Pao_2 medidos é boa em alguns estudos, porém o viés e a imprecisão das medições deterioram os valores da Pao_2 acima de 70 mm Hg. Os sensores não po-

dem ser introduzidos em algumas marcas de cateteres umbilicais menores do que n.º 5. Existem poucos dados sobre a acurácia das medições da pressão arterial por meio desses sistemas. A tecnologia de sensores ópticos também tem sido empregada na forma de pequenos analisadores em linha dos gases sanguíneos contidos em um sistema de infusão fechado conectado a um cateter umbilical ou periférico. Nesses sistemas, o sangue é coletado dentro da câmara do sensor periodicamente para análise dos gases sanguíneos e depois infundido de volta para o cateter. A maioria dos estudos que utilizaram esses dispositivos é pequena, e não há dados acerca de complicações, relação custo/benefício e impacto na necessidade de transfusão subseqüente. Atualmente, são mais bem vistos como dispositivos de monitoração de tendências, e ainda não alcançaram um papel específico em terapia intensiva neonatal.

D. A **monitoração não-invasiva de oxigênio** fornece dados em tempo real da tendência que são é particularmente úteis para os recém-nascidos que exibem oscilações freqüentes da PaO_2 e saturação de oxigênio. Os dispositivos não-invasivos também reduzem a freqüência de coleta de amostras de sangue para gasometria em alguns pacientes.

1. A **oximetria de pulso** tornou-se o principal recurso para monitoração não-invasiva de oxigênio em neonatos. Essa técnica é menos complexa do que a monitoração transcutânea e não requer calibração ou o nível de sofisticação do usuário exigido pelos monitores de O_2 transcutâneos. As principais marcas de oxímetros de pulso oferecem medição contínua da saturação de oxigênio-hemoglobina (SpO_2) com alto nível de acurácia (±3%) em comparação com valores controles medidos por co-oximetria.

   a. **Características gerais.** Os oxímetros dependem das características diferentes de absorção da hemoglobina oxigenada *versus* reduzida para vários comprimentos de onda da luz. Medem-se as diferenças na transmissão de dois ou mais comprimentos de onda (geralmente luz vermelha ou perto do infravermelho) por tecidos com fluxo sanguíneo pulsátil. A partir dos valores medidos, a proporção da hemoglobina oxigenada e reduzida é calculada e exibida como saturação percentual.

   b. **Desvantagens.** Movimentos do paciente e a onda de baixa amplitude do pulso de neonatos prematuros podem introduzir artefatos que resultam em episódios falsos de dessaturação. Pelo menos dois fabricantes lançaram atualizações recentes do software que reduz significativamente essas causas de valores falsamente baixos da saturação em recém-nascidos. Outras fontes em potencial de artefato incluem posição indevida do sensor, presença de luz de alta intensidade (alguns equipamentos de fototerapia), níveis da hemoglobina fetal > 50% e presença de carboxiemoglobina ou metemoglobina. A oximetria de pulso não mede a PaO_2; portanto, é incapaz de detectar hiperoxemia. Devido ao formato da curva de dissociação da oxiemoglobina, se a SpO_2 for > 95%, a PaO_2 é imprevisível. Sob essas condições, a PaO_2 pode muito bem ser > 100 mm Hg.

   c. **Metas de valores da saturação.** Estudos recentes sugerem que uma estratégia de metas de valores da SpO_2 em neonatos pré-termo está associada a menor necessidade de oxigênio suplementar e redução de eventos adversos pulmonares. Neonatos pré-termo tratados com oxigênio suplementar que são mantidos com valores da SpO_2 de 89 a 94% apresentam menos exacerbações de doença pulmonar crônica e têm menor probabilidade de necessitar de oxigênio suplementar na idade pós-menstrual de 36 semanas, em comparação com neonatos mantidos com valores mais altos. Nossa meta de SpO_2 é 85 a 95% (se idade gestacional < 29 semanas, 85 a 92%), faixa em que a PO_2 arterial raramente ultrapassa 90 mm Hg, e evitamos níveis de saturação persistentemente acima de 95% em neonatos prematuros sob oxigenoterapia. Alguns oxímetros de pulso fornecem um histograma que permite ao usuário determinar a proporção dos valores totais da saturação situada dentro de faixas específicas.

2. **Monitoração de oxigênio transcutânea** ($P_{tc}O_2$). Em mãos treinadas, a monitoração de oxigênio transcutânea pode ser útil no manejo das doenças cardiopulmonares agudas durante as primeiras 2 semanas de vida ou se o cateterismo arterial for impossível. Essa técnica foi praticamente suplantada pela oximetria de pulso.

   a. **Características gerais.** Os monitores de oxigênio transcutâneos utilizam um sensor aquecido semelhante a um eletrodo em miniatura dos gases sanguíneos aplicado à pele com um curativo oclusivo que protege o local do sensor de contaminação pelo ar ambiente. A superfície cutânea é aquecida a 43,5–44°C a fim de aumentar o fluxo sanguíneo na superfície cutânea e a difusão de oxigênio para o sensor.

   b. **Artefatos em potencial.** Sob condições apropriadas, a PO_2 da superfície cutânea correlaciona-se estreitamente com a PO_2 arterial real. Contudo, o dispositivo requer calibração freqüente e mudança da localização do eletrodo e depende muito do treinamento e da habilidade do usuário. A correlação com a PaO_2 é fraca na presença de insuficiência circulatória, durante o uso de alguns medicamentos vasodilatadores e se o dispositivo for operado a baixa temperatura do sensor. A maturação crescente da pele após 3 a 4 semanas de idade também limita a fidedignidade. Todos esses artefatos levam à subestimativa da PaO_2 real, especialmente na presença de hiperoxemia. Se a monitoração transcutânea for adotada, deve-se correlacionar a $P_{tc}O_2$ com os valores da gasometria arterial periodicamente.

   c. **Metas de valores.** A faixa da meta de $P_{tc}O_2$ geralmente é de 40 a 80 mm Hg.

III. AVALIAÇÃO DA VENTILAÇÃO PULMONAR. A avaliação da ventilação alveolar por medição direta ou não-invasiva da PCO_2 tem recebido maior ênfase em virtude da associação em potencial de valores baixos com

lesão cerebral ou pulmonar em recém-nascidos pré-termo. Ademais, as estratégias ventilatórias para evitar lesão pulmonar pela prevenção de distensão do pulmão imaturo por volume excessivo enfatizam a "hipercapnia permissiva" e toleram valores da Pco_2 na faixa de 50 a 65 mm Hg.

A. Determinação dos gases sanguíneos. A exemplo da monitoração de oxigênio, um valor da $Paco_2$ obtido em estabilidade dinâmica de cateter arterial permanente fornece a indicação mais precisa da ventilação alveolar. Entretanto, a ausência do cateter limita a disponibilidade desse método de coleta em muitos pacientes. O sangue obtido por punção arterial percutânea é uma alternativa, mas talvez não reflita os valores em estabilidade dinâmica em razão dos artefatos induzidos por dor e agitação.

1. O **sangue venoso** de um cateter central também pode ser proveitoso em determinadas circunstâncias. Se a ventilação alveolar e a função circulatória forem normais, a Pco_2 venosa geralmente excede os valores arteriais em 5 a 6 mm Hg. Contudo, se houver hipoventilação significativa ou disfunção circulatória, essa relação é imprevisível.
2. **Gases sanguíneos capilares.** Os níveis da Pco_2 e do pH obtidos do sangue capilar coletado adequadamente podem refletir os níveis arteriais estreitamente. Deve-se aquecer o membro e coletar uma amostra em fluxo livre sob condições estritamente anaeróbicas sem apertar o membro. Em neonatos prematuros menores, é difícil satisfazer essas condições.

B. Monitoração de CO_2 transcutânea. A maioria dos sensores atuais para monitoração de oxigênio transcutânea também inclui um eletrodo de CO_2 transcutâneo. Contudo, é mais difícil obter valores precisos de $P_{tc}co_2$ do que os valores da tensão de oxigênio transcutânea. As taxas de difusão tecidual e os coeficientes de temperatura do dióxido de carbono são diferentes daqueles do oxigênio. Calibração a gás do eletrodo é necessária, e deve-se incluir um fator de calibração no algoritmo. A tensão de dióxido de carbono transcutânea excede a do sangue arterial por uma média de 4 mm Hg, mas esse gradiente pode mais do que dobrar na presença de hipercapnia. A necessidade de alto nível de atenção do usuário limita a aplicabilidade dessa técnica na prática clínica rotineira.

C. Capnografia. A utilidade da medição do dióxido de carbono expiratório final em neonatos é limitada por diversos fatores. A ventilação mecânica ocorre tipicamente em freqüências relativamente rápidas em comparação com as estratégias em adultos, e a maioria dos circuitos de respiradores fornece um fluxo fresco contínuo de gás ao longo de todo o ciclo respiratório. Isso limita a capacidade de obter um platô expiratório final verdadeiro. Além disso, os gradientes de CO_2 alvéolo-arteriais são elevados em recém-nascidos com doença pulmonar primária devido à má distribuição da ventilação (média, 6–10 mm Hg). As medições resultantes no final da expiração tendem a subestimar significativamente os valores da Pco_2 arterial em pacientes com hipoventilação. Não obstante, a técnica pode ser útil à monitoração de tendências em neonatos com distribuição mais uniforme da ventilação, como aqueles sob assistência pós-operatória rotineira.

IV. MONITORAÇÃO GRÁFICA PULMONAR.

Vários equipamentos foram lançados no mercado nos últimos anos para a realização de provas de função pulmonar à beira do leito em lactentes e crianças pequenas. Ademais, a maioria dos respiradores de última geração possui algoritmos de software e telas planas que exibem graficamente uma variedade de parâmetros medidos e calculados. Apesar do custo adicional e da crescente disponibilidade desses recursos, não há evidências de efeito benéfico no prognóstico neonatal. Diversas técnicas foram preconizadas em estudos limitados.

A. Medição do volume corrente. Pode-se utilizar a medição do volume corrente para auxiliar o ajuste manual dos parâmetros do respirador. De outro modo, a medição pode servir de base para ajustes do respirador automatizados por software que visam manter uma faixa pré-definida de volume corrente fornecido ("garantia de volume") ou fornecer um volume corrente constante empregando o menor nível de pressão máxima nas vias respiratórias ("controle do volume regulado por pressão"). No entanto, várias questões técnicas limitam a eficácia dessas modalidades. Existem grandes variações no volume corrente medido entre dispositivos de fabricantes diferentes. Embora os modos mais recentes de ventilação possam aumentar a constância do volume corrente fornecido, uma proporção significativa dos valores ainda permanece fora da meta. As razões dessas discrepâncias incluem diferenças no local de medição nos respiradores, variações na complacência da tubulação do sistema e uso de estratégias distintas para compensar os vazamentos no tubo endotraqueal. Ademais, alguns algoritmos de softwares calculam a média do volume corrente durante algumas incursões. A despeito dessas desvantagens, as medições do volume corrente com o mesmo dispositivo ao longo do tempo podem fornecer informações clinicamente úteis durante a ventilação mecânica crônica e ajudar o desmame após tratamento com surfactante quando rápidas alterações da complacência pulmonar e do volume corrente fornecido geram preocupação significativa.

B. Curvas de fluxo–volume. A pressão expiratória final positiva (PEEP) é um recurso importante no manejo de recém-nascidos com broncomalacia congênita ou adquirida (complicação comum da displasia broncopulmonar [DBP] grave). Estudos limitados descreveram o uso de traçados em tempo real da curva de fluxo–volume para orientar a determinação da PEEP ideal a fim de prevenir colapso das vias respiratórias. Contudo, os índices que quantificam a relação fluxo–volume não foram validados em lactentes pequenos. Em virtude da respiração rápida, o início da inspiração freqüentemente ocorre antes do fechamento expiratório final da curva. Em conseqüência, é difícil obter traçados "normais", e a aplicação clínica dessa técnica em recém-nascidos é limitada.

Leitura Sugerida

Askie L, Henderson-Smart D, Irwig L, et al. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003; 349:959–967.

24D OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA

Gerhard K. Wolf e John H. Arnold

I. HISTÓRICO. A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) é uma técnica de suporte à vida para recém-nascidos em insuficiência cardíaca ou respiratória refratários ao tratamento convencional.

A ECMO foi instituída a > 20.000 recém-nascidos no mundo inteiro até o presente (veja os Quadros 24D.1 e 24D.2). O emprego da ECMO para insuficiência respiratória neonatal começou a declinar no início da década de 1990, enquanto o uso da ECMO para insuficiência cardíaca está aumentando. Essa tendência está associada aos avanços da assistência ventilatória e ao tratamento da insuficiência respiratória neonatal com surfactante e óxido nítrico.

II. INDICAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES

A. Insuficiência respiratória. As indicações da ECMO neonatal são (i) insuficiência respiratória irreversível e (ii) mortalidade prevista com o tratamento convencional alta o bastante para justificar os riscos da ECMO. A ECMO também é considerada em pacientes com extravasamentos de ar ameaçadores à vida intratáveis por suporte ventilatório ideal e drenagem torácica. O **índice de oxigenação (IO)** é uma medida da gravidade da insuficiência respiratória e é calculado como: IO = pressão arterial média (PAM) × Fio_2/Pao_2 × 100. É essencial documentar o IO em gasometrias seriadas ao longo do tempo, pois o IO pode variar. As indicações da ECMO variam entre centros diferentes. Os critérios comumente empregados incluem dois IO > 40 dentro de 1 hora, IO de 60 sob ventilação de alta freqüência ou IO de 40 combinado com instabilidade cardiovascular.

B. Insuficiência cardíaca. A ECMO fornece suporte biventricular aos neonatos com insuficiência cardíaca. Em neonatos com defeitos cardíacos congênitos (síndrome do coração esquerdo hipoplásico, coarctação da aorta, atresia pulmonar, retorno venoso anômalo total), a ECMO é oferecida como uma ponte para o tratamento definitivo até que o estado do recém-nascido tenha se estabilizado. Outras indicações cardíacas são incapacidade de desmame da circulação extracorpórea, miocardiopatia e hipertensão pulmonar.

C. ECMO em resposta rápida (ECMO-ressuscitamento cardiopulmonar [RCP]). A ECMO no contexto de uma parada cardiorrespiratória presenciada é realizada nos centros com equipe de resposta rápida. Os tempos de resposta da parada à canulação são idealmente de 15 a 30 minutos. Um circuito preparado e equipe de ECMO devem estar disponíveis 24 horas/dia. RCP eficaz antes da canulação é essencial para um prognóstico favorável durante a ECMO em resposta rápida.

D. Procedimento de tratamento intraparto *ex utero* (EXIT). Os vasos são canulados durante um parto cesáreo enquanto o recém-nascido permanece sob suporte placentário. As indicações abrangem hérnia diafragmática congênita grave, tumores pulmonares e lesões obstrutivas das vias respiratórias como grandes massas cervicais e tumores mediastinais.

E. Contra-indicações. A ECMO deve ser realizada para tratar apenas distúrbios reversíveis. As contra-indicações absolutas em nossa instituição são hemorragia intraventricular ou intraparenquimatosa significativa, peso < 1.500 g, idade gestacional < 34 semanas, anormalidade congênita letal e RCP contínuo por mais de uma hora antes da ECMO.

III. FISIOLOGIA

A. Fluxo. A drenagem venosa sempre é passiva do paciente para o circuito de ECMO. A interrupção da drenagem venosa (hipovolemia, tamponamento cardíaco, pneumotórax) causa desligamento automático do circuito, pois qualquer pressão negativa poderia aí introduzir ar. O fluxo é determinado pelo retorno venoso e pela bomba de ECMO.

B. ECMO venoarterial (V-A). A ECMO V-A assiste os sistemas cardíaco e respiratório e é indicada para a insuficiência cardíaca primária ou insuficiência respiratória combinada com insuficiência cardíaca secundária. Na ECMO V-A, o sangue é drenado de uma veia (veia jugular interna, veia femoral) e devolvido para

QUADRO 24D.1 Prognóstico Geral da ECMO Neonatal por Indicação, Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) 2006

Neonatal	Total de pacientes	Sobreviveram ao SVEC	Sobrevida até alta ou transferência
Respiratório	20.258	17.273 (85%)	15.482 (76%)
Cardíaco	2.599	1.505 (58%)	954 (38%)
ECMO-RCP	233	144 (65%)	88 (39%)

ECMO = oxigenação por membrana extracorpórea; RCP = ressuscitamento cardiopulmonar; SVEC = suporte à vida extracorpóreo.
ECLS, janeiro de 2006, publicado por Extracorporeal Life Support Organization, Ann Arbor, Michigan. "Total de pacientes" refere-se a todas as terapias de ECMO neonatal relatadas no cadastro da ELSO. "ECMO-RCP" refere-se aos pacientes neonatais colocados sob ECMO de emergência durante ressuscitamento cardiopulmonar.

o sistema arterial (artéria carótida interna). O débito cardíaco (DC) total do paciente é a soma do DC original e do fluxo da bomba gerado pelo circuito: $DC_{total} = DC_{original} + DC_{circuito}$.

C. ECMO venovenosa (V-V). A ECMO V-V assiste apenas o sistema respiratório e é indicada para a insuficiência respiratória isolada. Prescinde de acesso à artéria carótida. Na ECMO V-V, o sangue é drenado e devolvido para a veia jugular através de uma cânula de dupla luz. Parte do sangue retorna imediatamente para o circuito da ECMO. O resto do sangue oxigenado segue para o lado direito do coração, leito vascular pulmonar, lado esquerdo do coração e circulação sistêmica. Como requisito para a ECMO V-V, a veia jugular interna tem de ser calibrosa o suficiente para uma cânula de dupla luz n.º 14. A conversão para ECMO V-A é considerada na presença de hipotensão adicional, insuficiência cardíaca ou acidose metabólica. Dificuldades técnicas relacionadas com recirculação volumosa na cânula venosa também podem levar à necessidade de conversão para ECMO V-A. Em nossa instituição, a artéria carótida já é identificada no momento da canulação V-V. Na conversão para ECMO V-A, a cânula venosa é mantida no lugar e uma cânula arterial adicional é inserida na artéria carótida interna.

D. Transporte de oxigênio. O transporte de oxigênio é o produto do DC pelo conteúdo arterial de oxigênio. Durante a ECMO, muitos fatores contribuem para o transporte de oxigênio. O conteúdo arterial de oxigênio é determinado pela troca gasosa no oxigenador de membrana e pela troca gasosa nos pulmões neonatais. O DC é alterado apenas durante a ECMO V-A e determinado pelo fluxo da ECMO e pelo DC original do recém-nascido.

E. Remoção de dióxido de carbono. A remoção de dióxido de carbono (CO_2) é realizada pela membrana e pelos pulmões do paciente. A quantidade de CO_2 removida depende: da $Paco_2$ do sangue que circula através da membrana, da área de superfície da membrana e do fluxo de gás através do pulmão de membrana

QUADRO 24D.2 Ciclos Respiratórios Neonatais por Diagnóstico, Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) 2006

Categorias neonatais	Ciclos totais	Percentual de sobrevida
SAM	6.866	94
HDC	4.881	52
HPPRN/CFP	3.153	78
Sepse	2.444	75
SDR	1.403	84
Pneumonia	277	58
Síndrome de extravasamento de ar	101	71
Outras	1.385	63

SAM = síndrome de aspiração de mecônio; HDC = hérnia diafragmática congênita; HPPRN = hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido; CFP = circulação fetal persistente; SDR = síndrome de desconforto respiratório.

("fluxo de gás de varredura"). À medida que a função pulmonar fisiológica e o volume corrente melhoram, a $PaCO_2$ diminui. A remoção de CO_2 é extremamente eficiente durante a ECMO, até o ponto em que é necessário acrescentar CO_2 adicional ao circuito a fim de prevenir hipocapnia e alcalose respiratória.

F. **Perfusão cerebral.** A perfusão cerebral durante o choque é rapidamente restaurada após a instituição de ECMO V-A. Por outro lado, a drenagem venosa e a perfusão arterial para o cérebro são prejudicadas por cânulas calibrosas durante a ECMO. A circulação colateral para o cérebro durante a ECMO V-A é mantida pelo polígono de Willis. A artéria carótida freqüentemente é ligada após a decanulação da ECMO, porém realizou-se com sucesso a reconstrução da artéria carótida. Os obstáculos à reconstrução arterial são um retalho da íntima, trombose arterial, infecções ou tensão excessiva à tentativa de reconstrução. Em nossa instituição, a artéria carótida foi reconstruída com sucesso em 25% dos pacientes. Não está claro se a reconstrução da artéria carótida melhora o prognóstico neurológico.

G. **Perfusão renal.** Durante a ECMO V-A, a onda da pressão de pulso arterial pode tornar-se amortecida porque a bomba contribui significativamente para o DC do paciente. Modelos recentes em animais sugeriram que a perfusão renal não é diferente durante a ECMO V-A em comparação com a V-V. O desclampeamento da ponte durante a ECMO V-A dirige o fluxo para longe do paciente e pode estar associado a redução da pressão arterial e perfusão renal.

IV. MANEJO

A. **Pré-ECMO.** Em preparação para a canulação, os seguintes recursos devem estar disponíveis: acesso venoso central ao paciente, cateter arterial pós-ductal, sangue submetido a prova cruzada no banco de sangue, hemograma completo, perfil da coagulação e ultra-sonografia transfontanela. Se a contagem plaquetária estiver < 50.000/mL, o recém-nascido deve receber transfusão de plaquetas. Deve-se realizar ecocardiograma antes da ECMO a fim de excluir anormalidades estruturais. Durante a ECMO V-A, pode ser difícil identificar hipertensão pulmonar ou certas lesões congênitas como retorno venoso anômalo total, pois o átrio direito é descomprimido e o fluxo sanguíneo através dos pulmões é diminuído.

B. **Membrana.** A membrana apropriada para um recém-nascido é um oxigenador de membrana de 0,8 ou 1,5 m^2. O volume total resultante do circuito de ECMO neonatal é 600 mL.

C. **Preparação com solução salina.** Os pacientes que são tratados com ECMO de emergência podem começar em um circuito preparado com solução salina. Em vez de hemoderivados, o circuito é preparado com solução salina a 0,9%. Nos hospitais que oferecem ECMO em resposta rápida, um circuito estéril preparado com solução salina está sempre disponível, o que reduz o tempo para instituir a ECMO. O volume sanguíneo do neonato inicialmente é diluído com a solução salina a 0,9% do circuito de ECMO. Isso leva a uma queda do hematócrito e diminuição transitória da capacidade de transporte de oxigênio. Depois, restaura-se o hematócrito por meio de ultrafiltração e transfusão de concentrado de hemácias.

D. **Preparação com sangue.** Os pacientes que são tratados com ECMO eletiva começam em um circuito preparado com sangue. Os elementos da preparação inicial de um circuito neonatal são: 500 mL de concentrado de hemácias (negativas para citomegalovírus [CMV], armazenadas há < 7 dias), 200 mL de plasma fresco congelado, 2 unidades de crioprecipitado, 2 unidades de plaquetas (não concentradas). Heparina, tampão Tham (tris-hidroximetil-aminometano, também chamado de "Tris") e gluconato de cálcio são acrescentados ao circuito. O pH e os níveis de cálcio ionizado e potássio do circuito são verificados antes da instalação da ECMO. Hipercalemia do circuito é tratada com cálcio e bicarbonato.

E. **Canulação.** A canulação da ECMO é realizada por cirurgiões cardíacos ou pediátricos à beira do leito, no laboratório de cateterismo cardíaco ou no centro cirúrgico. Uma abordagem com dissecção cirúrgica é preferível à canulação transcutânea. O recém-nascido é sedado e paralisado com fentanil, midazolam e pancurônio. Administra-se heparina, 30 unidades/kg, 3 minutos antes da canulação. A veia é canulada primeiro. O cateter é introduzido por cerca de 6,5 cm até o átrio direito e suturado no lugar. Na ECMO V-A, a artéria é canulada de maneira semelhante. Em neonatos a termo, a cânula arterial é introduzida por 3,5 cm até o arco da aorta. Depois que o paciente estiver sob ECMO, administram-se 2 unidades de plaquetas e 2 unidades de crioprecipitado. Com o início da ECMO, os vasopressores podem ser removidos rapidamente. O neonato pode apresentar hipertensão acentuada no início da terapia com ECMO. Administra-se hidralazina, 0,1 a 0,4 mg/kg/dose, para tratar a hipertensão.

F. **Tratamento com ECMO.** A taxa de fluxo da bomba de ECMO geralmente é de 100 a 120 mL/kg. A taxa de fluxo gasoso de varredura é de 1 a 2,5 L/minuto para uma membrana de 0,8 m^2. Realizam-se verificações de segurança a cada 4 horas. A verificação inclui pesquisa de coágulos sanguíneos e inspeção do circuito à procura de vazamentos. A ponte é desclampeada a cada 15 minutos para prevenir a formação de coágulos. Trocas eletivas do circuito são realizadas apenas se uma das seguintes indicações for satisfeita: (i) coagulação excessiva no circuito; (ii) elevação da pressão pré-membrana (> 350 mm Hg), indicando coagulação e falha da membrana; (iii) falha da membrana indicada por alteração inadequada entre a PaO_2 e $PaCO_2$ pré- e pós-membrana; (iv) consumo excessivo de plaquetas; (v) 120 horas de tratamento com Amicar; e (vi) coagulopatia incorrigível que se acredita ser causada pelo circuito/membrana. Se houver necessidade de trocar o circuito, um novo circuito é preparado, o paciente é removido da ECMO, o circuito antigo é desligado e o novo circuito é conectado, com a cautela de manter o ar fora do sistema.

G. **Anticoagulação.** Usa-se heparina em todos os pacientes para prevenir a formação de coágulos. Usa-se o tempo de coagulação ativada (TCA) do sangue total para monitorar a infusão de heparina e evitar complicações hemorrágicas. O TCA é mantido em 180 a 200 segundos.

H. **Hemoderivados.** O tempo de protrombina é mantido em < 17 segundos por meio de plasma fresco congelado, o fibrinogênio é mantido acima de 150 mg/dL com auxílio de crioprecipitado e a contagem plaquetária é mantida acima de 150.000 por meio de concentrado de plaquetas. O hematócrito deve permanecer acima de 35% para facilitar o transporte de oxigênio.

I. **Amicar.** O ácido ε-aminocapróico reduz a incidência de complicações hemorrágicas associadas à ECMO, incluindo hemorragia intracraniana e pós-operatória. Os efeitos negativos são o aumento da formação de coágulos no circuito. Os pacientes considerados sob alto risco de complicações hemorrágicas são tratados com Amicar. Estão incluídos os neonatos que têm (i) idade gestacional < 37 semanas, (ii) sepse, (iii) hipoxia prolongada ou acidose (pH de 7,1) antes da ECMO ou (iv) hemorragia intraventricular grau I ou II. Fornece-se uma dose de ataque de Amicar (100 mg/kg), seguida por infusão de 30 mg/kg/hora. Após 72 horas de Amicar, o paciente é avaliado para riscos adicionais de complicações hemorrágicas. Se tais riscos ainda existirem, o Amicar é continuado e o circuito trocado com 120 horas. Do contrário, suspende-se essa infusão.

J. **Antibióticos.** Antibióticos de amplo espectro são administrados rotineiramente a fim de diminuir o risco de infecção durante o tratamento com ECMO.

K. **Analgesia e sedação.** Os pacientes são sedados com uma combinação de opióide/benzodiazepínico. As drogas de escolha são morfina, 0,05 mg/kg/hora, e lorazepam, 0,05 a 0,1 mg/kg/dose a cada 4 a 6 horas. Observe que o fentanil é absorvido em grandes quantidades pela membrana de ECMO, o que resulta em analgesia insuficiente. Pode-se usar o fentanil durante a canulação para ECMO, mas não durante a ECMO.

L. **Hidratação e nutrição.** A nutrição é administrada por via parenteral. Evita-se a alimentação gástrica durante a ECMO, porque pode aumentar a freqüência de enterocolite necrosante. A administração de lipídios não deve exceder 1 g/kg/dia, para evitar o seu acúmulo e embolia no circuito. Os lipídios devem ser administrados diretamente ao paciente, e não ao circuito. A solução de glicose e aminoácidos (nutrição parenteral) pode ser fornecida através do circuito.

M. **Ultrafiltração.** Instala-se um ultrafiltro em linha com o circuito de ECMO. O objetivo é normalizar o balanço hídrico nos pacientes que apresentam balanço hídrico excessivamente positivo. As indicações são débito urinário < 0,5 mL/kg/hora, balanço hídrico positivo > 500 mL/24 horas e fracasso da terapia com diuréticos.

N. **Avaliação neurológica.** Realiza-se um ultra-som transfontanela dentro de 24 horas após a canulação e dia sim dia não enquanto o paciente estiver sob suporte com ECMO. Obtém-se um eletroencefalograma quando há suspeita de atividade epiléptica.

O. **Estratégia ventilatória.** O objetivo da estratégia ventilatória durante a ECMO é deixar o pulmão "descansar", porém sem permitir colapso pulmonar total. Os parâmetros típicos são pressão inspiratória máxima (PIP) = 25 cm H_2O, pressão expiratória final positiva (PEEP) = 5 cm H_2O, freqüência = 10, tempo inspiratório = 1 segundo e Fio_2 = 0,4. Se o paciente estiver recebendo ECMO V-A devido a pneumotórax e extravasamento de ar, deve-se considerar oxigenação apnéica com Fio_2 = 1 começando com pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) de 12 cm H_2O e diminuindo-a até que não existam mais extravasamentos de ar. Realiza-se aspiração endotraqueal a cada 4 horas. Durante a ECMO, avalia-se a função pulmonar levando em conta que: (i) quando a função pulmonar melhora, a remoção de CO_2 aumenta e a oxigenação pelo pulmão aumenta, resultando em melhor troca gasosa. Os gases de varredura podem ser ajustados de acordo com isso; (ii) as radiografias de tórax mostram resolução gradual do edema pulmonar; (iii) à medida que o edema pulmonar se resolve, a mecânica pulmonar melhora e os volumes correntes expirados aumentam.

P. **Condicionamento e ciclagem.** "Condicionamento" significa incentivar o paciente pela redução do suporte de ECMO para avaliar a troca gasosa realizada pelos pulmões. O fluxo de gás de varredura é reduzido; a Fio_2 é aumentada para 1 e a freqüência respiratória para 25/minuto; o fluxo da bomba de ECMO é reduzido para 100 mL/minuto em decrementos de 50 mL; e gasometrias arteriais seriadas são obtidas. Se a saturação pós-ductal cair abaixo de 95%, os parâmetros da ECMO são retomados. "Ciclagem" significa remover o paciente transitoriamente do circuito de ECMO. Na ECMO V-A, as cânulas venosa e arterial são clampeadas, a ponte é aberta e o fluxo sangüíneo da ECMO "cicla" do lado arterial para o venoso através da ponte, sem perfundir o paciente. Na ECMO V-V, o fluxo de gás de varredura é interrompido ("fechado"), enquanto o circuito continua a fluir.

Q. **Decanulação.** A doença pulmonar do paciente deve ter melhorado o suficiente para tolerar parâmetros moderados do respirador. Nossos critérios de decanulação são: PIP = 30 cm H_2O; PEEP = 5 cm H_2O; freqüência = 25 incursões/minuto; e Fio_2 = 0,35; Pao_2 acima de 60 mm Hg; $Paco_2$ = 40 a 50 mm Hg; pH < 7,5. Quando esses critérios são adotados, os pacientes raramente necessitam de recanulação. No momento de decanulação da ECMO V-A, tentamos reconstruir a artéria carótida comum. A veia jugular é ligada rotineiramente. Após a decanulação, administram-se duas unidades de concentrado de plaquetas.

A suspensão do suporte da ECMO também é considerada nas seguintes situações: quando o processo patológico torna-se irreversível, incapacidade de desmame, eventos neurológicos (exame neurológico com déficits devastadores, hemorragia intracraniana significativa) ou falência de múltiplos órgãos.

V. COMPLICAÇÕES

A. **Neurológicas.** As seqüelas que resultam em lesão neurológica freqüentemente se originam de acidose e hipoxia antes do início da ECMO. Segundo o cadastro de suporte à vida extracorpóreo (SVEC), a hemor-

ragia intracraniana ocorreu em 6% e infarto do sistema nervoso central (SNC) em 8,4% dos neonatos durante tratamento com ECMO. Pequenas hemorragias intracranianas são tratadas por otimização dos fatores da coagulação e terapia com Amicar. Hemorragias intracranianas maiores podem exigir a suspensão da ECMO.

B. Mecânicas. Retorno venoso precário para o circuito leva ao desligamento da bomba a fim de evitar a entrada de ar. As causas de retorno venoso precário do paciente para o circuito de ECMO incluem hipovolemia, pneumotórax ou fisiologia de tamponamento. As razões mecânicas do retorno venoso precário relacionadas com o circuito de ECMO são posição inadequada do cateter, diâmetro pequeno do cateter venoso, comprimento excessivo do cateter, acotovelamento da tubulação e comprimento insuficiente da coluna hidrostática (altura do paciente acima da cabeça da bomba). No início, administram-se líquidos enquanto se avaliam as outras razões do retorno venoso inadequado.

C. Cardiovasculares. A instabilidade hemodinâmica durante a ECMO pode advir de hipovolemia, vasodilatação durante resposta inflamatória séptica, arritmias e embolia pulmonar. Sobrecarga de volume, especialmente no contexto de extravasamento capilar, pode piorar a complacência da parede torácica e comprometer ainda mais a troca gasosa.

VI. PROGNÓSTICO

A. Sobrevida. O banco de dados de SVEC relata os desfechos da ECMO no mundo inteiro desde 1985. Relatou-se um total de 20.258 ciclos de ECMO em recém-nascidos com distúrbios respiratórios até janeiro de 2006. A indicação mais comum foi síndrome de aspiração de mecônio (SAM), seguida por hérnia diafragmática congênita, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, sepse, síndrome de desconforto respiratório neonatal e extravasamento de ar. Setenta e seis por cento dos pacientes sobreviveram à ECMO até a alta hospitalar ou transferência. Para a ECMO cardíaca em neonatos, relatou-se um total de 2.599 casos, com sobrevida de 38% até a alta hospitalar. Para a ECMO-RCP em neonatos (total de 223 casos), a sobrevida até a alta hospitalar foi de 39% (Quadros 24D.1 e 24D.2). A mortalidade aos 7 anos de idade após conclusão do estudo colaborativo de ECMO no Reino Unido foi de 33% no grupo sob ECMO e de 59% no grupo convencional (veja o Quadro 24D.3).

B. Neurodesenvolvimento. O desfecho neurológico foi avaliado 7 anos após a conclusão do estudo colaborativo de ECMO no Reino Unido (Quadro 24D.3). Tanto os grupos de ECMO quanto os sob tratamento convencional tiveram problemas e comprometimento neurológico, mas o grupo de ECMO saiu-se melhor em todas as tarefas. Ambos os grupos tiveram dificuldades significativas em tarefas do aprendizado e processamento. Observou-se perda auditiva neurossensorial progressiva nos dois grupos. Não houve diferença nas habilidades cognitivas, e 76% das crianças em cada grupo demonstraram nível cognitivo dentro da faixa normal. Comparando-se os sobreviventes nos dois grupos, 55% no grupo de ECMO *versus* 50% no grupo de tratamento convencional sobreviveram sem deficiências. Esse estudo sugere que a doença subjacente é a principal influência sobre a morbidade, e que o efeito benéfico da ECMO ainda está presente após 7 anos.

QUADRO 24D.3 Estado Geral aos 7 Anos de Idade

Estado geral aos 7 anos de idade	ECMO (n = 93) (%)	Convencional (n = 92) (%)
Mortes	31 (33)	54 (59)
Abandonaram o estudo	6 (6)	4 (4)
Crianças com:		
Deficiência grave	3 (3)	0
Deficiência moderada	9 (10)	6 (7)
Deficiência leve	13 (14)	11 (12)
Crianças com:		
Apenas comprometimento	21 (23)	15 (16)
Nenhum sinal anormal ou deficiência	10 (11)	2 (2)
Sobreviventes avaliados sem qualquer deficiência	31/56 (55)	17/34 (50)

ECMO = oxigenação por membrana extracorpórea.
Acompanhamento após conclusão do estudo. McNally H, Bennett CC, Elbourne D, et al. UK Collaborative ECMO Trial Group. United Kingdom collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: Follow-up to age 7 years. *Pediatrics* 2006;117(5):e845–e854.

Leituras Sugeridas

Bartlett RH. Extracorporeal life support: History and new directions. *ASAIO J* 2005; 51(5):487–489.

McNally H, Bennett CC, Elbourne D, et al. UK Collaborative ECMO Trial Group. United Kingdom collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: Follow-up to age 7 years. *Pediatrics* 2006; 117(5):e845–e854.

Van Meurs Krisa, Zwischenberger JB, eds. *ECMO: Extracorporeal cardiopulmonary support in critical care*, 3rd ed. Ann Arbor: ELSO, (This book can be ordered online at http://www.elso.med.umich.edu/publications.htm. 2006.)

EXTRAVASAMENTO DE AR PULMONAR*

24E

Mohan Pammi Venkatesh

I. HISTÓRICO

A. Incidência e fatores de risco. Os fatores de risco do extravasamento de ar em neonatos prematuros incluem a síndrome de desconforto respiratório (SDR), ventilação mecânica, sepse e pneumonia. A terapia com surfactante para a SDR diminuiu sobremodo a incidência de pneumotórax. Os fatores de risco em recém-nascidos a termo são aspiração de mecônio, sangue ou líquido amniótico; pneumonia; malformações congênitas; e ventilação mecânica.*

B. Patogenia. As síndromes de extravasamento de ar originam-se de um mecanismo comum. As pressões transpulmonares que excedem a resistência à tração das vias respiratórias terminais não-cartilaginosas e dos sáculos alveolares podem lesionar o epitélio respiratório. A perda da integridade epitelial permite que o ar entre no interstício, causando **enfisema intersticial pulmonar.** A elevação persistente da pressão transpulmonar facilita a dissecção do ar até a pleura visceral e/ou o hilo através dos espaços peribrônquicos e perivasculares. Em circunstâncias raras, o ar penetra as veias pulmonares e resulta em **embolia gasosa.** A ruptura da superfície pleural permite que o ar adventício descomprima-se para o espaço pleural, causando **pneumotórax**. Seguindo um caminho de menor resistência, o ar pode dissecar do hilo e para o mediastino, resultando em **pneumomediastino**, ou para o pericárdio, produzindo **pneumopericárdio**. O ar no mediastino pode descomprimir-se para o espaço pleural, os planos fasciais do pescoço e pele (**enfisema subcutâneo**) ou o retroperitônio. Por sua vez, o ar retroperitoneal pode romper o peritônio (**pneumoperitônio**) ou dissecar até a bolsa escrotal ou pregas labiais.

1. As elevações da pressão transpulmonar podem ocorrer durante as primeiras incursões respiratórias do recém-nascido, quando a pressão inspiratória negativa pode aumentar até 100 cm H_2O. Ventilação desigual devida a atelectasia, deficiência de surfactante, hemorragia pulmonar ou retenção de líquido pulmonar fetal podem elevar a pressão transpulmonar. Isso, por sua vez, acarreta hiperdistensão e ruptura alveolares. De modo semelhante, a aspiração de sangue, líquido amniótico ou mecônio facilita a hiperdistensão alveolar por um mecanismo de válvula esférica.
2. Na presença de doença pulmonar, a ventilação com pressão positiva eleva o risco de extravasamento de ar. A alta pressão nas vias respiratórias necessária para alcançar oxigenação e ventilação adequadas em neonatos com baixa complacência pulmonar (p. ex., hipoplasia pulmonar, SDR, inflamação, edema pulmonar) aumenta o risco ainda mais. Pressões transpulmonares excessivas podem ocorrer quando as pressões do respirador não são reduzidas à medida que a complacência pulmonar aumenta. Essa situação às vezes ocorre em recém-nascidos com SDR que melhoram rapidamente após tratamento com surfactante. Os neonatos pré-termo sob ventilação mecânica que fazem esforços expiratórios contra as incursões do respirador também estão sob risco mais alto de pneumotórax.
3. Traumatismo direto às vias respiratórias também causa extravasamento de ar. Laringoscópios, tubos endotraqueais, cateteres de aspiração e sondas alimentares mal posicionadas podem danificar o revestimento das vias respiratórias e oferecer uma porta de entrada para o ar.

*Esta é uma revisão do Capítulo 24E por Dr. Mark T. Ogino na 5ª edição do *Manual de Neonatologia*.

II. TIPOS DE EXTRAVASAMENTO DE AR

A. Pneumotórax. O pneumotórax espontâneo ocorre em 0,07% dos recém-nascidos de resto sadios. Um em dez neonatos acometidos é sintomático. As altas pressões inspiratórias e a ventilação desigual que ocorrem nos estágios iniciais da insuflação pulmonar podem contribuir para esse fenômeno. O pneumotórax é mais comum em neonatos tratados com ventilação mecânica para uma doença pulmonar subjacente. Os sinais clínicos de pneumotórax abrangem desde alterações insidiosas nos sinais vitais até o colapso cardiovascular completo que freqüentemente acompanha um pneumotórax hipertensivo. À medida que a pressão intratorácica sobe, há redução do volume pulmonar, desvio do mediastino, compressão das veias intratorácicas grandes e aumento da resistência vascular pulmonar. O efeito final é aumento da pressão venosa central e diminuição da pré-carga e, por fim, do débito cardíaco. Deve-se considerar a presença de um pneumotórax em neonatos sob ventilação mecânica que apresentam alterações inexplicadas na hemodinâmica, complacência pulmonar ou oxigenação e ventilação.

1. Diagnóstico

a. Exame físico

i. Os sinais de dificuldade respiratória incluem taquipnéia, gemência, batimentos de asas do nariz e retrações.
ii. Cianose.
iii. Assimetria torácica com expansão do lado acometido.
iv. Episódios de apnéia e bradicardia.
v. Desvio do *ictus cordis.*
vi. Diminuição ou abafamento do murmúrio respiratório no lado acometido.
vii. Distensão abdominal por deslocamento do diafragma.
viii. Alterações dos sinais vitais. Com coleções menores de ar extrapulmonar, podem ocorrer aumentos compensatórios na freqüência cardíaca e pressão arterial. Quando a quantidade de ar no espaço pleural aumenta, a pressão venosa central sobe e podem sobrevir hipotensão grave, bradicardia, apnéia, hipoxia e hipercapnia.

b. Gasometria arterial. As alterações nos valores dos gases sanguíneos arteriais são inespecíficas e demonstram PO_2 reduzida e PCO_2 elevada (e pH reduzido).

c. Radiografia de tórax. As incidências ântero-posterior (AP) podem mostrar um hemitórax hipertransparente, separação das pleuras visceral e parietal, achatamento do diafragma e desvio mediastinal. Coleções menores de ar intrapleural são detectáveis embaixo da parede anterior por meio de uma incidência lateral com raios-X transversais à mesa; contudo, a incidência AP é necessária para identificar o lado afetado. A incidência em decúbito lateral (Laurel), com o lado suspeito de pneumotórax para cima, ajuda a detectar um pneumotórax pequeno e pode auxiliar na diferenciação de pregas cutâneas, enfisema lobar congênito, malformações adenomatóides císticas e bolhas superficiais que às vezes conferem o aspecto de ar intrapleural.

d. Transiluminação. Uma fonte de luz de fibra óptica de alta intensidade pode demonstrar o pneumotórax. Essa técnica é menos sensível em neonatos com edema da parede torácica ou edema intersticial pulmonar (EIP) intenso, em neonatos extremamente pequenos com parede torácica delgada ou nos a termo com parede torácica espessa ou pele escura. Com freqüência, realizamos transiluminação inicial nos recém-nascidos sob risco de extravasamento de ar.

e. Aspiração com agulha. Na situação clínica de deterioração rápida, a toracocentese pode confirmar o diagnóstico e ser terapêutica (veja II.2.b).

2. Tratamento

a. Conduta conservadora. Observação estreita pode ser adequada para recém-nascidos que não tenham doença pulmonar subjacente ou não estejam recebendo assistência complexa (como ventilação mecânica), não tenham dificuldade respiratória significativa e não apresentem extravasamento de ar contínuo. O ar extrapulmonar geralmente desaparece em 24 a 48 horas. Embora alguns desses neonatos possam precisar de aumento da concentração de O_2 ambiente, não costumamos administrar oxigênio a 100%.

b. Aspiração com agulha. A toracocentese com agulha "*butterfly*" ou cateter intravenoso com agulha interna pode ser usada para tratar um pneumotórax sintomático. A aspiração com agulha pode ser curativa em neonatos que não estão recebendo ventilação mecânica, e muitas vezes é uma medida contemporizadora naqueles sob ventilação mecânica. Nos recém-nascidos com comprometimento hemodinâmico grave, a toracocentese pode salvar a vida.

i. Conecte uma agulha "*butterfly*" calibre 23 ou 25 ou cateter intravenoso calibre 22 ou 24 a uma seringa de 10 a 20 mL previamente ligada a um *three-way.*
ii. Identifique o segundo ou terceiro espaço intercostal na linha hemiclavicular e prepare a pele sobrejacente com solução antibacteriana.
iii. Insira a agulha firmemente no espaço intercostal, introduzindo-a logo acima da borda superior da terceira costela. Isso reduz o risco de lacerar uma artéria intercostal, pois os vasos localizam-se sobre a face inferior das costelas. Enquanto a agulha é inserida, solicite que um assistente aplique aspiração contínua com a seringa. Um fluxo de ar rápido entra na seringa quando a

agulha penetra o espaço pleural. Uma vez no espaço pleural, não é mais preciso aprofundar a agulha. Isso reduz o risco de puncionar o pulmão enquanto o ar remanescente é evacuado.

iv. Um extravasamento de ar contínuo pode ser aspirado enquanto um dreno torácico é instalado (veja II.2.c). Pode-se deixar a agulha "*butterfly*" no lugar ou, se um cateter intravenoso for utilizado, remover a agulha e deixar o cateter de plástico no lugar para aspiração adicional. Um segmento curto de tubo de extensão IV, por exemplo, um conector "em T", ligado ao canhão do cateter intravenoso permitirá flexibilidade durante aspirações repetidas. Do contrário, remova a agulha depois que o fluxo de ar cessar.

c. Drenagem torácica. A drenagem torácica geralmente é necessária para evacuar os pneumotórax que se desenvolvem em recém-nascidos sob ventilação com pressão positiva. Freqüentemente, esses extravasamentos de ar são contínuos e, se não tratados, provocam comprometimento hemodinâmico grave.

i. Instalação do dreno torácico

a) Selecione um dreno torácico de tamanho apropriado; drenos n.º 10 (menor) e 12 (maior) são adequados para a maioria dos neonatos.

b) Prepare a região torácica com solução anti-séptica. Infiltre solução de lidocaína a 1% nos tecidos subcutâneos sobre a quarta à sexta costelas na linha hemiclavicular. Administramos uma dose apropriada de narcótico para controle da dor.

c) Na linha hemiclavicular no sexto espaço intercostal (EIC), faça uma incisão pequena (1–1,5 cm) através da pele, paralela à costela. Devem-se evitar incisões do tecido mamário localizando a posição do mamilo e tecido circundante. Um local alternativo é na parte ântero-superior da parede torácica; contudo, devido às possíveis complicações de lesão da artéria mamária interna e outros vasos regionais, não costumamos utilizar essa abordagem.

d) Com uma pequena pinça hemostática curva, disseque o tecido subcutâneo sobre a costela. Crie um trajeto subcutâneo até o quarto EIC. Deve-se ter o cuidado de evitar a área do mamilo, o músculo peitoral e a artéria axilar.

e) Entre no espaço pleural no quarto EIC na interseção da linha mamilar logo anterior à linha hemiclavicular com a pinça hemostática fechada. Oriente a ponta da pinça por cima da costela a fim de evitar traumatismo da artéria intercostal. Empurre a pinça hemostática através dos músculos intercostais e da pleura parietal. A escuta de um jato de ar indica penetração da pleura. Abra a pinça para alargar a abertura e deixe-a no lugar. Utilizamos trocartes cuidadosamente porque eles aumentam o risco de perfuração pulmonar.

f) Prenda a extremidade do dreno torácico com as pontas de uma pinça hemostática-mosquito. O dreno de tórax e a pinça devem estar em orientação paralela. Introduza o dreno através da incisão cutânea, dentro da abertura pleural e entre as pontas abertas da pinça. Após penetrar no espaço pleural, empurre o dreno torácico em direção anterior e cefálica girando as pontas curvas da pinça hemostática. Abra a pinça e introduza o dreno por alguns centímetros. Certifique-se de que os orifícios laterais do dreno torácico estão no espaço pleural.

g) O dreno torácico é ocupado com vapor ao penetrar o espaço pleural.

h) Oriente o dreno torácico para a localização do ar pleural. Sua posição no espaço pleural anterior geralmente é mais eficaz para recém-nascidos em decúbito dorsal.

i) Palpe a parede torácica ao redor do local de entrada para confirmar que o dreno torácico não está nos tecidos subcutâneos.

j) Conecte o dreno torácico a uma válvula de Heimlich (para transporte) ou um sistema de drenagem em selo d'água, como Pleur-evac. Aplique pressão negativa (10–20 cm H_2O) ao sistema de drenagem em selo d'água.

k) Usando fio de sutura de seda 3-0 ou 4-0, feche a incisão cutânea. Realizamos sutura em bolsa de tabaco ao redor do tubo ou uma sutura ininterrupta única em um dos lados do tubo. Fixe o dreno torácico envolvendo-o e então amarrando as pontas da sutura cutânea ao seu redor. Pode-se colocar uma segunda alça em volta do dreno a 2 a 4 cm da superfície cutânea.

l) Cubra o local de inserção com gaze vaselinada e curativo cirúrgico adesivo, de plástico, pequeno e transparente. Evitamos excesso de fitas ou curativos grandes, porque interferem no exame do tórax e podem retardar a descoberta de um dreno torácico deslocado.

m) Obtêm-se radiografias de tórax em AP e lateral para confirmar a posição e verificar a drenagem do ar pleural.

n) As radiografias podem revelar que o dreno torácico é ineficaz na evacuação do ar extrapulmonar. A causa mais comum de falha é uma posição do dreno no espaço pleural posterior ou tecido subcutâneo. Outras causas de drenagem ineficaz são perfuração do pulmão, diafragma, ou mediastino pelo dreno. O ar extrapulmonar fora do espaço pleural, como pneumomediastino ou pseudocisto pulmonar subpleural, não será evacuado por um dreno torácico. As complicações da inserção de drenagem torácica incluem hemorragia, perfuração pulmonar, tamponamento cardíaco e lesão do nervo frênico.

ii. **Remoção do dreno torácico.** Quando a doença pulmonar do recém-nascido melhora e a drenagem torácica pára de drenar ar por 24 a 48 horas, suspendemos a aspiração e deixamos o dreno em selo d'água. Se a radiografia de tórax mostrar que não houve reacúmulo de ar extrapulmonar nas próximas 12 a 24 horas, remove-se o dreno torácico. Administra-se um narcótico para controle da dor antes da remoção do dreno torácico. A fim de reduzir a chance de introdução de ar no espaço pleural, cubra a ferida torácica com um pequeno curativo oclusivo durante a remoção do dreno. Remova o dreno torácico durante a expiração nos neonatos que respiram espontaneamente e durante a inspiração naqueles sob ventilação mecânica. Uma incursão mecânica ou com ambu manual garantirá a remoção do dreno torácico durante a fase inspiratória.

a) Pneumotórax persistente refratário às medidas rotineiras pode melhorar com ventilação oscilatória de alta freqüência (HFOV); alguns neonatos necessitam de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) (veja o Cap. 24D). Às vezes colocamos cateteres sob orientação ultra-sonográfica ou fluoroscópica para drenar coleções de ar que sejam inacessíveis às técnicas convencionais. Com freqüência instituímos a HFOV para diminuir a pressão média nas vias respiratórias e resolver extravasamentos de ar em neonatos sob ventilação mecânica. Em pacientes com extravasamentos de ar graves, a suplementação de oxigênio pode ser aumentada para permitir redução da pressão média nas vias respiratórias.

iii. **Complicações**

a) Comprometimento ventilatório e circulatório profundo pode ocorrer e, se não tratado, levar à morte.

b) Pode sobrevir hemorragia intraventricular, possivelmente secundária a uma combinação de pressões cerebrovasculares flutuantes, redução do retorno venoso, hipercapnia, hipoxia e acidose.

c) Pode haver secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

B. O **enfisema intersticial pulmonar (EIP)** é mais freqüente em neonatos extremamente pré-termo com SDR ou sepse sob ventilação mecânica. O ar intersticial pode ser localizado ou estender-se envolvendo áreas significativas de um ou ambos os pulmões. O ar intersticial pode dissecar em direção ao hilo e à superfície pleural através do tecido conjuntivo adventício em volta dos vasos linfáticos e pulmonares. Isso pode comprometer a drenagem linfática e o fluxo sanguíneo pulmonar. O EIP altera a mecânica pulmonar reduzindo a complacência, aumentando o volume residual e o espaço morto e ampliando a desigualdade da ventilação/perfusão. A ruptura do ar intersticial para dentro do espaço pleural e mediastino pode resultar em pneumotórax e pneumomediastino, respectivamente.

1. **Diagnóstico**

a. O EIP freqüentemente se desenvolve nas primeiras 48 horas de vida.

b. O EIP pode ser acompanhado de hipotensão, bradicardia, hipercapnia, hipoxia e acidose.

c. O EIP tem dois padrões radiográficos: semelhante a cistos e linear. As transparências lineares irradiam-se a partir do hilo pulmonar. Em alguns casos, bolhas grandes semelhantes a cistos conferem o aspecto de um pneumotórax.

2. **Tratamento**

a. Se possível, tente reduzir a pressão média nas vias respiratórias diminuindo a pressão inspiratória máxima, a pressão expiratória final positiva (PEEP) e o tempo inspiratório. Com freqüência utilizamos ventilação oscilatória de alta freqüência nos recém-nascidos com EIP a fim de evitar grandes oscilações do volume pulmonar.

b. O EIP unilateral pode melhorar se o neonato for posicionado com o pulmão afetado situado inferiormente.

c. A aspiração endotraqueal e a ventilação com pressão positiva manual devem ser minimizadas.

d. O EIP localizado intenso que não melhorou com tratamento conservador pode exigir colapso do pulmão afetado por intubação brônquica seletiva ou oclusão ou, raramente, ressecção cirúrgica.

3. **Complicações.** O EIP pode preceder complicações mais graves como pneumotórax, pneumopericárdio, ou embolia gasosa.

C. **Pneumomediastino.** Ar mediastinal pode aparecer quando o ar intersticial pulmonar disseca até o mediastino ou quando ocorre traumatismo direto às vias respiratórias ou à faringe posterior.

1. **Diagnóstico**

a. Exame físico. As bulhas cardíacas podem estar abafadas.

b. Radiografia de tórax. As coleções de ar são centrais e geralmente elevam ou circundam o timo. Isso resulta no típico sinal "em vela de fortuna". O pneumomediastino é mais bem visto na incidência lateral.

2. **Tratamento**

a. O pneumomediastino tem pouca importância clínica, e em geral os procedimentos de drenagem específicos são desnecessários.

b. Raramente, sobrevém comprometimento cardiorrespiratório se o ar estiver sob tensão e não descomprimir para o espaço pleural, retroperitônio ou tecidos moles do pescoço. Essa situação pode exigir drenagem por mediastinotomia.

c. Se o recém-nascido estiver sob ventilação mecânica, reduza a pressão média nas vias respiratórias, se possível.

3. **Complicações.** O pneumomediastino pode estar associado a outros extravasamentos de ar.

D. **Pneumopericárdio.** É a forma menos comum de extravasamento de ar em recém-nascidos, porém a causa mais comum de tamponamento cardíaco. Um pneumopericárdio assintomático às vezes é detectado como achado casual na radiografia de tórax. A maioria dos casos ocorre em neonatos pré-termo com SDR tratados com ventilação mecânica, precedida por EIP e pneumomediastino. A taxa de mortalidade para neonatos criticamente enfermos que apresentam pneumopericárdio é de 70 a 80%.

1. **Diagnóstico.** O pneumopericárdio deve ser considerado em neonatos sob ventilação mecânica que manifestam comprometimento hemodinâmico agudo ou subagudo.

a. **Exame físico.** Embora os neonatos possam no início ter taquicardia e pressão de pulso reduzida, podem sobrevir rapidamente hipotensão, bradicardia e cianose. A ausculta revela bulhas cardíacas abafadas ou distantes. Pode haver crepitações pericárdicas (sinal de Hamman) ou um sopro típico semelhante a roda de moinho (*bruit de moulin*).

b. **Radiografia de tórax.** As incidências ântero-posteriores mostram ar circundando o coração. Ar sob a face inferior do coração é diagnóstico.

c. **Transiluminação.** Uma fonte de luz de fibra óptica de alta intensidade pode iluminar a região subesternal. A oscilação da luz com a freqüência cardíaca ajuda a diferenciar entre o pneumopericárdio e o pneumomediastino ou pneumotórax medial.

d. **Eletrocardiograma (ECG).** Voltagens reduzidas, manifestadas por menor tamanho do complexo QRS, são compatíveis com pneumopericárdio.

2. **Tratamento**

a. **Tratamento conservador.** Os neonatos assintomáticos que não estejam sob ventilação com pressão positiva podem ser tratados com conduta expectante. Os sinais vitais são monitorados estreitamente (especialmente as alterações na pressão de pulso). Obtêm-se radiografias de tórax freqüentes até que o pneumopericárdio se resolva.

b. **Aspiração com agulha.** O tamponamento cardíaco é um evento ameaçador à vida que requer pericardiocentese imediata.

i. Prepare a área subxifóide com solução anti-séptica.

ii. Conecte um cateter intravenoso calibre 20 ou 22 com agulha interna a um segmento curto de tubo de extensão IV, e este a um *three-way* e seringa de 20 mL.

iii. Insira o cateter no espaço subxifóide em ângulo de 30 a 45 graus e em direção ao ombro esquerdo do recém-nascido.

iv. Solicite que um assistente aspire a seringa enquanto o cateter é introduzido. Tão logo haja aspiração de ar, pare de introduzir o cateter.

v. Empurre o cateter de plástico sobre a agulha e para dentro do espaço pericárdico.

vi. Remova a agulha, reconecte o tubo IV ao canhão do cateter plástico, evacue o ar remanescente e remova o cateter. Se o extravasamento de ar persistir, prepare a colocação de dreno pericárdico.

vii. Se for aspirado sangue, retire o cateter imediatamente para evitar lacerar a parede ventricular. As complicações da pericardiocentese incluem hemopericárdio e laceração do ventrículo direito ou da artéria coronária descendente anterior esquerda.

c. **Drenagem pericárdica contínua.** O pneumopericárdio freqüentemente evolui para tamponamento cardíaco e pode recorrer. Um dreno pericárdico pode ser necessário para drenagem contínua. Utilizamos o dreno pericárdico de maneira semelhante ao dreno torácico, porém a aspiração deve ser com menos pressão negativa (5–10 cm H_2O).

3. **Complicações.** Os neonatos ventilados que têm um pneumopericárdio drenado por aspiração com agulha freqüentemente (80%) sofrem recorrência. O pneumopericárdio recorrente pode ocorrer dias após resolução aparente do evento inicial.

E. **Outros tipos de extravasamento de ar**

1. **Pneumoperitônio.** Ar intraperitoneal pode advir de ar extrapulmonar que se descomprime para a cavidade abdominal. Em geral, o pneumoperitônio tem pouca importância clínica, mas deve ser diferenciado do ar intraperitoneal resultante de perfuração de uma víscera. Raramente o pneumoperitônio prejudica a excursão diafragmática e compromete a ventilação. Nesses casos, a drenagem contínua pode ser necessária.

2. **Enfisema subcutâneo.** Pode-se detectar ar subcutâneo por palpação de crepitação na face, no pescoço ou na região supraclavicular. Grandes coleções de ar no pescoço, embora geralmente não tenham relevância clínica, podem ocluir parcialmente ou obstruir a traquéia cartilaginosa e compressível do neonato prematuro.

3. **Embolia gasosa sistêmica.** A embolia gasosa é uma complicação rara porém geralmente fatal do extravasamento de ar pulmonar. O ar pode entrar na vasculatura por ruptura do sistema venoso pulmonar ou por injeção inadvertida através de cateter intravascular. A presença de bolhas de ar no sangue coletado de um cateter arterial umbilical é diagnóstica.

24F

HIPERTENSÃO PULMONAR PERSISTENTE DO RECÉM-NASCIDO

Linda J. Van Marter

I. DEFINIÇÃO. A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) resulta de comprometimento da transição circulatória fetal-neonatal perinatal normal. O distúrbio caracteriza-se por elevação persistente da resistência vascular pulmonar (RVP) ao nascimento. Os sobreviventes da HPPRN estão sob risco de seqüelas adversas, incluindo doença pulmonar crônica, deficiências do neurodesenvolvimento, perda auditiva e lesão cerebral. Avanços na assistência ventilatória, o tratamento com óxido nítrico inalante (NOi) e a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) aumentaram a sobrevida de neonatos com HPPRN.

A. Transição circulatória perinatal. A transição circulatória perinatal normal caracteriza-se por queda rápida da RVP acompanhando a primeira incursão respiratória e elevação acentuada da resistência vascular sistêmica (RVS) após a ligadura do cordão umbilical. Mediadores humorais liberados em resposta à elevação do conteúdo arterial de oxigênio e do pH causam vasorrelaxamento da circulação pulmonar e constrição do canal arterial. Tais eventos elevam a RVS em relação à RVP, causam fechamento funcional do forame oval e sinalizam a mudança das circulações pulmonar e sistêmica de circuitos paralelos para em série. A fisiologia da HPPRN simula a circulação fetal, na qual a RVP excede a RVS e ocorre *shunt* hemodinâmico direito-esquerda através do forame oval e/ou canal arterial. Antes do nascimento, essa configuração circulatória resulta no transporte sistêmico de sangue oxigenado a partir da circulação placentária; na vida pós-natal, causa hipoperfusão pulmonar e hipoxemia sistêmica.

II. ASSOCIAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS. A HPPRN ocorre à taxa de 1 a 2 por 1.000 nascidos vivos e é mais comum entre neonatos a termo e pós-termo. Os fatores de risco perinatais relatados em associação à HPPRN incluem líquido amniótico tinto de mecônio e distúrbios maternos como febre, anemia e doença pulmonar. Estudos de casos-controle sobre os fatores de risco da HPPRN mostram associações entre HPPRN e uma série de fatores antenatais, como diabetes mellitus materno, infecção do trato urinário durante a gravidez, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), aspirina e consumo de antiinflamatórios não-esteróides durante a gestação. Embora os mecanismos da patogenia antenatal permaneçam incertos, há inúmeros distúrbios perinatais e neonatais com elos estabelecidos com a HPPRN.

A. Asfixia intra-uterina ou perinatal é o diagnóstico associado mais comum. Estresse e hipoxemia fetais prolongados podem resultar em remodelagem e muscularização anormal das menores artérias pulmonares. Asfixia perinatal aguda também causa liberação de fatores humorais vasoconstritores e supressão de vasodilatadores pulmonares, provavelmente contribuindo para o vasoespasmo pulmonar.

B. Uma doença parenquimatosa pulmonar, incluindo a deficiência de surfactante, pneumonia e síndromes de aspiração, como a de mecônio, causa hipertensão pulmonar induzida por hipoxia. Na maioria desses casos, a hipertensão pulmonar resolve-se subseqüentemente, sugerindo uma contribuição vasoespástica; contudo, mesmo na HPPRN reversível, a remodelagem vascular pulmonar típica não pode ser excluída. O risco de hipertensão parece ser maior quando o feto tem idade gestacional mais avançada, porém a HPPRN foi relatada entre neonatos pré-termo tardios ou mais imaturos, especialmente aqueles que sofreram restrição do crescimento intra-uterino.

C. As anormalidades do desenvolvimento pulmonar estão associadas a uma forma estrutural diferente de HPPRN, incluindo displasia capilar alveolar, hérnia diafragmática congênita e várias outras formas de hipoplasia do parênquima pulmonar.

D. Disfunção miocárdica, miocardite, constrição intra-uterina do canal arterial e diversas formas de cardiopatias congênitas, incluindo lesões obstrutivas nos lados esquerdo e direito, induzem hipertensão pulmonar.

E. A pneumonia e/ou sepse de origem bacteriana ou viral podem desencadear HPPRN. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes que contribuem para a hipertensão pulmonar nesse contexto clínico compreendem produção de óxido nítrico (NO), depressão miocárdica mediada por endotoxinas e vasoconstrição pulmonar associada à liberação de tromboxanos e leucotrienos.

F. Embora a recorrência familiar da HPPRN seja incomum, predisposição genética pode influenciar o risco de HPPRN. Os recém-nascidos com HPPRN possuem baixos níveis plasmáticos de arginina e metabólitos do NO e têm probabilidade mais alta de polimorfismos específicos na posição 1.405 do gene da carbamoil-fosfato-sintetase. Embora não se tenha relatado nenhum polimorfismo específico dos genes da NO-sintase em associação, demonstrou-se diminuição da expressão da óxido nítrico-sintase endotelial (eNOS) entre neonatos com HPPRN.

III. PATOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A. A **remodelagem vascular pulmonar** é patognomônica de HPPRN idiopática e foi descrita entre neonatos com HPPRN fatal. A muscularização anormal de artérias intracinares normalmente não-musculares,

com aumento da espessura da túnica média das artérias musculares maiores, resulta em menor área transversal do leito vascular pulmonar e elevação da RVP. Os mecanismos que induzem essa remodelagem vascular estão sob investigação. Um estímulo possível para a remodelagem vascular pulmonar é hipoxemia fetal. Fatores de crescimento humorais liberados por células endoteliais lesionadas por hipoxia promovem vasoconstrição e hipercrescimento da túnica média muscular. Dados clínicos limitados e laboratoriais sugerem que alterações vasculares também podem ocorrer após exposição fetal a agentes antiinflamatórios não-esteróides, que causam constrição do canal arterial fetal e hipercirculação pulmonar fetal associada.

B. A **hipoplasia pulmonar** afeta o desenvolvimento alveolar e arteriolar pulmonar. Pode ser vista como uma anomalia isolada ou com hérnia diafragmática congênita, síndrome de oligoidrâmnio, agenesia renal (isto é, síndrome de Potter) ou remodelagem ou vasoconstrição por respiração fetal deficiente.

C. **Vasoespasmo pulmonar reversível** é o mecanismo fisiopatológico provável entre neonatos com HPPRN não-fatal. O processo patológico subjacente, os distúrbios associados e a maturidade do hospedeiro parecem modular a resposta fisiopatológica. A hipoxia induz vasoconstrição pulmonar profunda e essa resposta é exagerada por acidemia. Substâncias vasoativas neurais e humorais podem contribuir para a patogenia da HPPRN, a resposta à hipoxemia ou para ambas. Incluem fatores associados à ativação plaquetária e produção de metabólitos do ácido araquidônico. A supressão da produção endógena de NO, prostaciclina ou bradicinina e a liberação de tromboxanos (A_2 e seu metabólito, B_2) e leucotrienos (C_4 e D_4) parecem mediar a elevação da RVP observada na sepse e/ou hipoxemia.

D. **Disfunção miocárdica com RVP elevada**

1. A **disfunção ventricular direita (VD)** pode ser causada por fechamento intra-uterino do canal arterial, o qual resulta em hemodinâmica fetal alterada, hipertensão pulmonar pós-natal, insuficiência de VD e *shunt* direito-esquerda ao nível atrial. A insuficiência de VD resultando em complacência diastólica alterada pode causar *shunt* atrial direito-esquerda mesmo na ausência de RVP elevada.
2. A **disfunção ventricular esquerda (VE)** causa hipertensão venosa pulmonar e hipertensão arterial pulmonar secundária, muitas vezes até níveis supra-sistêmicos, contribuindo para o *shunt* hemodinâmico direito-esquerda através do canal arterial. O tratamento dessa forma de hipertensão pulmonar requer medidas que melhorem a função do VE, em vez de simplesmente reduzir a RVP.

E. Os **fatores mecânicos** que influenciam a RVP incluem o débito cardíaco e a viscosidade sanguínea. Um débito cardíaco baixo recruta menos canais arteriolares pulmonares e eleva a RVP por esse mecanismo, bem como por seu efeito primário de redução da tensão venosa mista de oxigênio. A hiperviscosidade associada a policitemia reduz a perfusão da microvasculatura pulmonar.

IV. DIAGNÓSTICO. A HPPRN deve ser considerada rotineiramente durante a avaliação de cianose no recém-nascido.

A. Dentre os casos suspeitos de HPPRN, os **diagnósticos alternativos** mais comuns são doença parenquimatosa pulmonar grave não complicada, sepse e cardiopatias congênitas.

B. O **exame físico** do neonato com HPPRN geralmente se caracteriza pelas evidências de cianose e enfermidade grave, além dos sinais de quaisquer diagnósticos associados. Entre neonatos com HPPRN, o exame cardíaco pode demonstrar um *ictus cordis* proeminente, segunda bulha cardíaca única ou estreitamente desdobrada e hiperfonética e/ou um sopro sistólico compatível com insuficiência tricúspide.

C. Um **gradiente na oxigenação** entre gasometrias arteriais pré-ductal (membro superior direito ou cabeça) e pós-ductal (membros inferiores ou abdome) simultâneas ou entre medidas da saturação de oxigênio transcutânea documenta a presença de um *shunt* hemodinâmico direito-esquerda no canal arterial. Uma diferença pré/pós-ductal igual ou maior que 10% na saturação de oxigênio na ausência de cardiopatia estrutural sugere HPPRN. Contudo, a ausência de *shunt* significativo no canal arterial não exclui a hipertensão pulmonar associada a um *shunt* hemodinâmico atrial direito-esquerda isolado, pois um subgrupo de neonatos com HPPRN apresenta *shunt* hemodinâmico apenas ao nível do forame oval.

D. A **radiografia de tórax** geralmente é normal ou mostra doença parenquimatosa pulmonar associada. A silhueta cardiotímica costuma ser normal; o fluxo sanguíneo pulmonar é normal ou reduzido.

E. O **eletrocardiograma (ECG)** mostra mais comumente predomínio de VD, que está dentro da faixa considerada normal para a idade. Menos comumente, o ECG revela sinais de isquemia ou infarto do miocárdio.

F. Deve-se realizar **ecocardiograma** em todos os recém-nascidos suspeitos de HPPRN para avaliar a presença de *shunt* hemodinâmico e a função ventricular, além de excluir cardiopatias congênitas cianóticas. O exame com Doppler em cores é uma tecnologia útil para pesquisar a presença de *shunt* intracardíaco ou no canal arterial. Marcadores ecocardiográficos adicionais, como septo retificado ou abaulado para o lado esquerdo, sugerem hipertensão pulmonar. Pode-se estimar a pressão arterial pulmonar por meio de amostragem com Doppler em onda contínua da velocidade do jato de regurgitação tricúspide, se presente.

G. **Outras possibilidades diagnósticas.** Vários distúrbios, alguns dos quais estão associados a hipertensão pulmonar secundária, são erroneamente diagnosticados como HPPRN. Portanto, um aspecto importante da avaliação do recém-nascido com HPPRN presumida é o esforço para excluir outros distúrbios, incluindo os seguintes:

1. As anormalidades cardiovasculares estruturais associadas a *shunt* ductal ou atrial direito-esquerda incluem:

a. Obstrução do retorno venoso pulmonar: retorno venoso pulmonar anômalo total infradiafragmático, coração esquerdo hipoplásico, *cor triatriatum*, estenose mitral congênita.
b. Doença miopática do VE: fibroelastose endocárdica, doença de Pompe.
c. Obstrução do trato de saída do VE: estenose aórtica crítica, estenose aórtica supravalvar, interrupção do arco aórtico, coarctação da aorta.
d. *Shunt* esquerdo-direita obrigatório: defeito dos coxins endocárdicos, malformação arteriovenosa, hemitronco, fístula arteriovenosa coronariana.
e. Outros distúrbios: anomalia de Ebstein, transposição das grandes artérias.

2. Disfunção do VE ou VD associada a *shunt* hemodinâmico direito-esquerda. A disfunção do VE, devida a isquemia ou obstrução causada por doença miopática do VE ou obstrução do trato de saída do VE, pode apresentar-se com *shunt* direito-esquerda no canal arterial. A disfunção do VD pode estar associada a *shunt* atrial direito-esquerda em conseqüência de redução da complacência diastólica e elevação da pressão diastólica final. Esses diagnósticos devem ser diferenciados de HPPRN idiopática causada por remodelagem ou vasoconstrição vascular pulmonar.

H. Os sinais que favorecem uma cardiopatia congênita cianótica à HPPRN são cardiomegalia, pulsos fracos, precórdio ativo, diferença entre os pulsos dos membros superiores e inferiores, edema pulmonar, sopro de intensidade ≥ 3 e tensão arterial de oxigênio (Pa_{O_2}) pré- e pós-ductal persistentemente < 40 mm Hg.

V. **MANEJO.** O neonato com HPPRN constitui uma emergência médica na qual uma intervenção apropriada imediata é crucial para reverter a hipoxemia, aumentar a perfusão pulmonar e sistêmica e minorar a lesão hipóxico-isquêmica de órgãos-alvo. Suporte respiratório adequado proporciona normoxemia e equilíbrio ácido-básico neutro ou levemente alcalótico, os quais facilitam a transição circulatória perinatal normal. Uma vez alcançada a estabilidade, o desmame deve prosseguir de maneira conservadora, com atenção especial à tolerância do neonato a cada etapa de redução do suporte cardiorrespiratório.

A. **Oxigênio suplementar.** A hipoxia é um potente vasoconstritor pulmonar. Portanto, o uso de oxigênio suplementar para alcançar normoxia ou hiperoxia é a medida mais importante para reduzir a RVP anormalmente elevada. Na presença de hipoxemia, deve-se administrar oxigênio suplementar a todo neonato quase a termo ou a termo o suficiente para manter saturações de oxigênio pós-ductais $> 95\%$, e instituir monitoração não-invasiva contínua pré- e pós-ductal da oxigenação. Os efeitos da oxigenoterapia também devem ser avaliados com uma gasometria pós-ductal. Acesso arterial será necessário para monitorar os gases sanguíneos e a pressão arterial, caso o bebê não demonstre melhora imediata.

B. **Intubação e ventilação mecânica.** Suporte respiratório máximo é instituído quando a hipoxemia persiste a despeito da administração plena de oxigênio suplementar, a Pa_{O_2} é limítrofe apesar da suplementação com oxigênio a 100% e/ou insuficiência respiratória é demonstrada por hipercapnia acentuada e acidemia. As condutas específicas para o suporte respiratório e a ventilação mecânica variam em diferentes centros médicos. Recomendamos uma conduta que mantenha oxigenação adequada e hiperventilação leve, até que a estabilidade seja alcançada por 12–24 horas após a tentativa inicial de manter a saturação de oxigênio $>$ 95%, a tensão arterial de dióxido de carbono (Pa_{CO_2}) em 35 a 45 mm Hg e o pH em 7,35–7,45.

1. A natureza da anormalidade parenquimatosa pulmonar subjacente, se presente, e a labilidade ou estabilidade clínica do recém-nascido são fatores importantes a considerar durante a escolha da estratégia de assistência respiratória.
   a. Na ausência de doença alveolar pulmonar, a pressão intratorácica alta pode prejudicar o débito cardíaco e elevar a RVP. Ao instituir suporte respiratório a esse grupo de neonatos, recomendamos uma estratégia de ventilação mecânica rápida, de baixa pressão, com tempo inspiratório curto no esforço de minorar os efeitos da ventilação sobre o retorno venoso pulmonar e o débito cardíaco.
   b. Quando a HPPRN complica uma doença pulmonar parenquimatosa, as estratégias ventilatórias devem refletir a conduta ideal para a doença pulmonar primária. A ventilação oscilatória de alta freqüência (HFOV) muitas vezes é útil no tratamento de neonatos cuja HPPRN está associada a doença parenquimatosa pulmonar grave. A HFOV também se mostrou o meio mais eficaz de administrar NOi a neonatos cuja HPPRN é complicada por doença parenquimatosa.

C. **NOi.** O NO é uma substância de ocorrência natural produzida pelas células endoteliais. Seja produzido pelo endotélio pulmonar ou fornecido pelo circuito do respirador, o NO difunde-se para as células musculares lisas, aumenta o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) intracelular, relaxa o músculo liso vascular e causa vasodilatação pulmonar. Na circulação, o NO liga-se à hemoglobina e é inativado bioquimicamente; portanto, o NOi causa pouca ou nenhuma vasodilatação sistêmica ou hipotensão. O NOi administrado por ventilação convencional ou de alta freqüência em doses de 5 a 20 partes por milhão (ppm) causa vasodilatação pulmonar mas não sistêmica e, assim, reduz a RVP seletivamente. Em uma revisão sistemática realizada pela Cochrane Collaboration, o NOi foi considerado útil na redução da necessidade de ECMO entre neonatos a termo com insuficiência respiratória grave. A metemoglobinemia é uma toxicidade séria em potencial do tratamento com NOi, portanto os níveis de metemoglobina devem ser monitorados diariamente nos neonatos tratados. Outra complicação em potencial é a hipoxemia de rebote que ocorre quando o NOi é reduzido com rapidez excessiva. Por essa razão, o NOi deve ser reduzido muito gradualmente e não suspenso totalmente até que oxigenação adequada possa ser mantida com uma dose de NOi de 1 ppm. Como nem todos os neonatos com HPPRN respondem ao NOi e alguns deterioram-se rapidamente, recomendamos

o tratamento de recém-nascidos criticamente enfermos com HPPRN em um centro que disponha de NOi e ECMO.

1. O NOi é mais eficaz quando administrado após recrutamento alveolar adequado. Isso pode ser realizado em pacientes com HPPRN associada a doença pulmonar difusa pelo uso concomitante de HFOV e/ou tratamento com surfactante.

D. **ECMO.** A ECMO freqüentemente salva a vida dos neonatos com HPPRN que não respondem ao tratamento convencional e/ou ao NOi. Dentre os neonatos a termo ou quase a termo que satisfazem os critérios de ECMO (diferença alvéolo-arterial de oxigênio [$DAaO_2$] > 600 ou índice de oxigenação [IO] > 30 em duas gasometrias arteriais separadas por ≥ 30 minutos), tanto NOi quanto HFOV parecem reduzir a necessidade de tratamento com ECMO. Portanto, se o estado clínico do recém-nascido permitir, uma breve prova terapêutica com HFOV e/ou NOi pode se revelar útil antes de instituir ECMO.

E. **Sedação e analgesia.** Como a liberação de catecolaminas ativa os receptores α-adrenérgicos pulmonares, desse modo elevando a RVP potencialmente, um analgésico narcótico que bloqueie a resposta de estresse, como infusão de fentanil (2 a 5 μg/kg/hora), é terapia adjuvante proveitosa. Em raros casos, utilizamos bloqueio neuromuscular com pancurônio (0,1 mg/kg/dose; cada 1–4 h SOS) para obter relaxamento muscular e sincronizar plenamente a respiração do neonato com a ventilação mecânica.

F. **Alcalose metabólica.** A correção da acidose é superada em importância apenas pela oxigenação no tratamento da HPPRN. A alcalose, em vez da hipocapnia, é o estímulo fisiológico que reduz a RVP. Pode-se alcançar alcalose por hiperventilação leve e/ou uso conservador de terapia metabólica com bicarbonato de sódio, com atenção especial à carga de sódio associada. Entre neonatos com HPPRN, recomendamos manter o pH em 7,35 a 7,45. Em virtude de relatos prévios de complicações neonatais graves associadas ao uso de trometamina (THAM), não recomendamos seu emprego no tratamento de neonatos com HPPRN.

G. **Suporte hemodinâmico.** Um débito cardíaco ideal é necessário para maximizar a oxigenação tecidual e o conteúdo venoso misto de oxigênio. A curto prazo, alcança-se esse objetivo otimizando a pressão arterial sistêmica para sobrepujar a RVP elevada e reduzindo ou eliminando o *shunt* hemodinâmico direito-esquerda. Como muitos neonatos com HPPRN têm uma RVP que se aproxima ou se iguala à pressão arterial sistêmica normal, é razoável estabelecer a meta terapêutica inicial de aumentar a pressão arterial sistêmica até níveis de 50 a 75 mm Hg (sistólica) e 45 a 55 mm Hg (média).

1. **Expansão do volume.** O suporte do volume intravascular com solução salina a 0,9% (soro fisiológico [SF]) ou concentrado de hemácias pode ser uma medida adjuvante importante para os neonatos com distúrbios fisiopatológicos associados a depleção do volume intravascular (p. ex., hemorragia, hidropisia, extravasamento capilar) ou RVS reduzida (p. ex., choque séptico) ou hipotensão sistêmica. No tratamento de neonatos com evidências de extravasamento capilar acentuado, minoramos o uso de albumina a 5% porque ela também extravasa dos capilares e agrava o edema intersticial.
2. **Tratamento farmacológico.** No contexto clínico de HPPRN, os vasopressores, como dopamina, dobutamina e/ou epinefrina, freqüentemente são necessários para se obter débito cardíaco adequado. Quando a função cardíaca é muito precária, medicamentos cardiotônicos como a milrinona, que aumentam o débito cardíaco e reduzem a RVP, podem se mostrar benéficos.

H. **Correção das anormalidades metabólicas.** As anormalidades bioquímicas podem contribuir para o *shunt* direito-esquerda por comprometimento da função cardíaca. A correção da hipoglicemia e da hipocalcemia é importante no tratamento de neonatos com HPPRN a fim de fornecer substratos adequados para a função miocárdica e respostas apropriadas aos agentes inotrópicos.

I. **Correção da policitemia.** A hiperviscosidade associada à policitemia aumenta a RVP e está associada à liberação de substâncias vasoativas por meio de ativação plaquetária. Deve-se considerar exsanguineotransfusão parcial para reduzir o hematócrito até 50 a 55% no recém-nascido com HPPRN cujo hematócrito central é superior a 65%.

J. **Agentes farmacológicos adicionais.** O tratamento farmacológico visa aos objetivos simultâneos de otimizar o débito cardíaco, aumentar a pressão arterial sistêmica e reduzir a RVP. A consideração de diagnósticos associados e diferenciais e da patogenia conhecida ou hipotética do *shunt* direito-esquerda pode ser útil à seleção do melhor agente ou combinação de agentes para um dado recém-nascido.

1. A dopamina muitas vezes é usada em doses moderadas (3 a 5 μg/kg/minuto) ou altas (6 a 30 μg/kg/minuto) para suporte da pressão arterial sistêmica e aumento do débito cardíaco por meio de estimulação dos receptores α e β-adrenérgicos. Em baixas doses (1 a 2 μg/kg/minuto), também oferece o benefício de aumento dos fluxos sanguíneos mesentérico e renal. A dobutamina, catecolamina sintética com estrutura química semelhante à do isoproterenol, tem efeito cardíaco mais inotrópico do que cronotrópico por meio de estimulação β1-adrenérgica. A dopamina pode elevar a RVP, por meio de efeitos α-adrenérgicos, especialmente a taxas de infusão mais altas (> 10 μg/kg/minuto).
2. A epinefrina (0,03 a 0,10 μg/kg/minuto) estimula os receptores α e β-adrenérgicos; portanto, é útil principalmente na elevação da pressão arterial sistêmica por aumento do débito cardíaco e vasoconstrição periférica acentuada. Recomenda-se cautela no uso da infusão de epinefrina porque a estimulação de receptores α-adrenérgicos pulmonares pode resultar em vasoconstrição pulmonar e elevação da RVP, e a perfusão de outros órgãos (p. ex., circulação renal e mesentérica) pode ser reduzida.

3. Atualmente, os dados são insuficientes para apoiar o uso de outros agentes farmacológicos propostos na HPPRN, como sildenafil, adenosina, sulfato de magnésio, bloqueadores dos canais de cálcio, prostaciclina inalante, nitrito de etila inalante e tolazolina inalante ou intravenosa.

K. Controvérsias terapêuticas. Há variação substancial entre as instituições quanto às condutas de diagnóstico e tratamento da HPPRN. Alguns centros relataram sucesso no tratamento da HPPRN sem ventilação mecânica, NOi ou ECMO.

VI. **DESFECHOS PÓS-NEONATAIS ENTRE RECÉM-NASCIDOS COM HPPRN.** A disponibilidade combinada de NOi e ECMO proporcionou reduções da mortalidade associada à HPPRN de 25 a 50% para 10 a 15%. Os sobreviventes da HPPRN permanecem sob risco significativo de seqüelas médicas e do neurodesenvolvimento. Estudos clínicos controlados sugerem que o risco de seqüelas mórbidas não é afetado por tratamento(s) específico(s) da HPPRN. Os recém-nascidos que apresentam HPPRN correm risco de aproximadamente 20% de re-hospitalização dentro de 1 ano após a alta, e de 20 a 46% de deficiências auditiva, cognitiva ou do neurodesenvolvimento.

Leituras Sugeridas

Dakshinamurti S. Pathophysiologic mechanisms of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39:492–503.

Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler M, et al. Risk factors for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2007; in press.

Ichinose F, Roberts JD, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator: Current uses and therapeutic potential. *Circulation* 2004; 109:3106–3111.

Konduri GG. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Clin Perinatol* 2004; 31:591–611.

Ostrea EM, Villanueva-Uy ET, Natarajan G, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Drugs* 2006; 8:179–188.

Sokol GM, Ehrenkranz RA. Inhaled nitric oxide therapy in neonatal hypoxic respiratory failure: Insights beyond primary outcomes. *Semin Perinatol* 2003; 27:311–319.

Travadi JN, Patole SK. Phosphdiesterase inhibitors for persistent pulmonary hypertension of the newborn: A review. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:529–535.

24G TAQUIPNÉIA TRANSITÓRIA DO RECÉM-NASCIDO

Nancy A. Louis

I. **DEFINIÇÃO.** A taquipnéia transitória do recém-nascido (TTRN), também chamada de *pulmão úmido*, é observada, do ponto de vista clínico, como um distúrbio relativamente leve e autolimitado acomete com mais freqüência recém-nascidos de gestação a termo ou quase a termo. O distúrbio caracteriza-se por taquipnéia com sinais de dificuldade respiratória leve, incluindo retrações e cianose; a diminuição da saturação de oxigênio geralmente é aliviada por oxigênio suplementar com $Fio_2 < 0{,}40$.

II. **FISIOPATOLOGIA.** A transição para respiração de ar exige remoção rápida do líquido pulmonar fetal, a qual é mediada principalmente por reabsorção transepitelial de sódio através dos canais de sódio sensíveis à amilorida nas células epiteliais alveolares. A reabsorção provavelmente é facilitada pelas alterações no meio hormonal materno-fetal que acompanham normalmente o início do trabalho de parto espontâneo a termo. O comprometimento ou retardo da remoção de líquido pulmonar fetal por uma série de distúrbios resulta no edema pulmonar transitório que caracteriza a TTRN. O líquido retido acumula-se nos vasos linfáticos peribronquiolares e nos espaços broncovasculares, causando compressão e colapso bronquiolar com áreas de aprisionamento de ar e hiperinsuflação. Tais alterações resultam em diminuição final da complacência pulmonar, que responde pelas manifestações clínicas do distúrbio.

III. **FATORES DE RISCO.** O parto prematuro, excessivamente rápido e cirúrgico sem trabalho de parto estiveram associados a aumento do risco de TTRN. Isso foi atribuído a alteração do transporte de sódio e remoção anormal de líquido associada, possivelmente devido à ausência de alterações hormonais que normalmente acompa-

nham o início do trabalho de parto espontâneo. Retardo na ligadura do cordão umbilical ou a ordenha do cordão, promovendo transfusão placentário-fetal, acarreta elevação da pressão venosa central do neonato, comprometendo a remoção do líquido pelo ducto torácico ou vasos linfáticos pulmonares, e também está associada a TTRN. Fatores de risco adicionais incluem o sexo masculino e asma materna. O mecanismo subjacente ao risco associado ao sexo masculino e à asma materna é obscuro, porém especula-se que esses neonatos possuem sensibilidade alterada às catecolaminas, o que poderia desempenhar um papel no retardo da remoção de líquido pulmonar. A macrossomia e gestações múltiplas também elevam o risco de TTRN. As associações entre TTRN e outros fatores obstétricos como sedação materna excessiva, parto prolongado e complicações que resultam na administração de grandes volumes de líquidos intravenosos à mãe foram menos consistentes.

IV. APRESENTAÇÃO CLÍNICA. Os recém-nascidos a termo ou pré-termo tardios acometidos apresentam-se nas primeiras 6 horas de vida com taquipnéia; as freqüências respiratórias são tipicamente > 80 incursões/minuto.

A. A taquipnéia acompanha-se de dificuldade respiratória leve a moderada com cianose, retrações subcostais e aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax secundário a aprisionamento de ar. Esses sinais estão associados a batimento de asas do nariz e gemência expiratória, refletindo o esforço para compensar a complacência pulmonar reduzida.

B. A ausculta geralmente revela boa entrada de ar, e estertores podem ou não estar presentes. A TTRN costuma ocorrer na ausência de dificuldade respiratória de origem cardíaca, hematológica, metabólica ou no sistema nervoso central (SNC). Como a assistência do recém-nascido com TTRN baseia-se em medidas de apoio, é importante excluir outras causas de dificuldade respiratória que exijam intervenção mais focada e agressiva.

C. Os sinais de TTRN em geral persistem por 12 a 24 horas nos casos de doença leve, mas podem durar 48 a 72 horas nos casos mais intensos.

D. Em neonatos prematuros, a TTRN pode acompanhar a síndrome de desconforto respiratório (SDR) causada por deficiência de surfactante. O líquido pulmonar fetal retido pode complicar a administração de surfactante devido à expansão pulmonar heterogênea, levando a reduções adicionais da complacência pulmonar e áreas de aprisionamento de ar. Esses fatores podem contribuir para aumento das necessidades de suporte ventilatório e oxigênio suplementar.

V. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E AVALIAÇÃO. A determinação do diagnóstico de TTRN requer a exclusão de outras etiologias em potencial de dificuldade respiratória leve a moderada que se apresenta nas primeiras 6 horas de vida. O diagnóstico diferencial abrange pneumonia/sepse, cardiopatias congênitas cianóticas, SDR, hipertensão pulmonar, aspiração de mecônio, insultos ao SNC seguidos de hiperventilação central conforme visto em neonatos a termo com encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI) e policitemia.

A. Uma **história** minuciosa de fatores como prematuridade, mecônio, fatores de risco de sepse ou eventos que suscitam depressão perinatal ajuda a estreitar o diagnóstico diferencial.

B. A **investigação de sepse**, incluindo hemograma completo e culturas apropriadas, fornece informações acerca das possibilidades de pneumonia e sepse. Se os fatores de risco ou dados laboratoriais sugerirem sepse, ou se a dificuldade respiratória não melhorar dentro de 4 horas, instituem-se antibióticos de amplo espectro.

C. A **gasometria arterial** define o grau de hipoxemia e a adequação da ventilação. Um recém-nascido com TTRN respirando ar ambiente pode demonstrar hipoxemia leve e acidose respiratória leve que geralmente se resolve dentro de 24 horas. Em contrapartida, a presença de alcalose respiratória é compatível com taquipnéia devida a hiperventilação central associada a patologia do SNC. Se a hipoxemia for persistente ou extrema, deve-se considerar uma avaliação cardiológica, com medição da pressão arterial nos quatro membros, eletrocardiograma (ECG) e teste de hiperoxia.

D. A **radiografia de tórax** do neonato com TTRN demonstra trama peri-hilar proeminente devido ao ingurgitamento dos vasos linfáticos periarteriais com acúmulo de líquido intersticial ao longo dos espaços broncovasculares. Cardiomegalia leve a moderada costuma estar presente. Além disso, observam-se densidades algodoadas grosseiras decorrentes de alvéolos repletos de líquido. Podem-se detectar líquido na fissura menor, derrames pleurais e alargamento das fissuras interlobares. Hiperinsuflação devida a aprisionamento de ar secundário a colapso bronquiolar pode ser acompanhada de achatamento dos diafragmas. A radiografia em geral mostra evidências de resolução após 12 a 18 horas, com resolução completa dentro de 48 a 72 horas. A resolução rápida desses achados ajuda a distinguir o processo de pneumonia bacteriana e aspiração de mecônio. A presença de vasculatura pulmonar aumentada na ausência de cardiomegalia pode representar retorno venoso pulmonar anômalo total em recém-nascido a termo ou persistência do canal arterial (PCA) em neonato pré-termo.

VI. TRATAMENTO. O tratamento é de apoio, com administração de oxigênio suplementar, se necessário. Em alguns neonatos, o recrutamento e a expansão pulmonares podem ser promovidos pelo uso de pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP). A despeito do papel claro da retenção hídrica na patogenia da TTRN, o tratamento com diuréticos não demonstrou efeito significativo na evolução clínica. Os neonatos com freqüências respiratórias persistentes > 60 incursões/minuto não devem receber alimentação oral; portanto, eles devem ser tratados com alimentação por gavagem se a freqüência respiratória estiver entre 60 e 80, ou dieta zero mais hidratação intravenosa se a taquipnéia for mais intensa.

VII. COMPLICAÇÕES. Embora a TTRN seja um processo autolimitado, o tratamento de apoio pode encerrar complicações. O uso de CPAP está associado a aumento do risco de extravasamento de ar. Retardo no início

da alimentação oral pode interferir no vínculo com a mãe e no estabelecimento da amamentação e prolongar a estadia hospitalar.

VIII. PROGNÓSTICO. O prognóstico desses recém-nascidos é excelente. Não há efeitos residuais a longo prazo significativos. A TTRN não está associada a aumento do risco de doença reativa das vias respiratórias.

Leituras Sugeridas

Jain L, Dudell G. Respiratory transition in infants delivered by cesarean section. *Semin Perinatol* 2006; 30: 296–304.

Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006; 30:34–43.

24H HEMORRAGIA PULMONAR

Nancy A. Louis

I. DEFINIÇÃO. Hemorragia pulmonar é definida ao exame **histopatológico** como a presença de eritrócitos nos alvéolos, no interstício, ou ambos, e os recém-nascidos que sobrevivem mais de 24 horas exibem hemorragia intersticial predominante. Uma hemorragia confluente envolvendo pelo menos dois lobos dos pulmões é denominada *hemorragia pulmonar maciça*. Existe menos acordo em torno da definição **clínica**. Definimos hemorragia pulmonar como a presença de líquido hemorrágico na traquéia acompanhada de descompensação respiratória exigindo aumento do suporte respiratório ou intubação dentro de 60 minutos do aparecimento do líquido.

II. EPIDEMIOLOGIA. Hemorragia pulmonar clinicamente evidente ocorre à taxa de 1 a 12 por 1.000 nascidos vivos. As taxas de incidência exatas são difíceis de verificar porque a definição clínica não é uniforme e o diagnóstico definitivo requer exame histopatológico, o qual pode ser inexeqüível porque o evento não é fatal ou porque não há permissão para realizá-lo. Em grupos de alto risco como os neonatos prematuros ou com restrição do crescimento, a incidência aumenta para até 50 por 1.000 nascidos vivos. Em estudos de necropsia, a hemorragia pulmonar de qualquer grau é bem mais prevalente. Alguns estudos descreveram hemorragia em até 68% dos neonatos necropsiados, com hemorragia pulmonar grave em 19% daqueles mortos na primeira semana de vida. Na maioria dos casos, a morte ocorreu 2 a 4 dias após o nascimento. Observou-se hemorragia pulmonar maciça em 1,7 a 28% dos recém-nascidos em estudos grandes de necropsias. A hemorragia foi suspeitada antes da morte apenas infreqüentemente.

III. PATOGENIA. Os mecanismos subjacentes da hemorragia pulmonar permanecem incertos.

- **A.** Os estudos de aspirados traqueais e líquido obtidos dos neonatos acometidos revelam concentração de eritrócitos relativamente baixa em relação ao sangue total, sugerindo que o distúrbio clínico advém de edema pulmonar hemorrágico em vez de hemorragia direta dentro do pulmão.
- **B.** Insuficiência ventricular esquerda aguda, muitas vezes causada por hipoxia e acidose, pode elevar a pressão capilar pulmonar com ruptura de alguns vasos sanguíneos e transudação por outros. Esta pode ser a via comum final de muitos distúrbios associados à hemorragia pulmonar.
- **C.** Fatores que alteram a integridade da barreira epitélio–endotelial no alvéolo ou que modificam a pressão de filtração por meio dessas membranas predispõem os neonatos à hemorragia pulmonar.

IV. FATORES PREDISPONENTES

- **A.** Os fatores de risco incluem distúrbios que predispõem os neonatos à elevação das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, aumento do volume sanguíneo pulmonar, comprometimento da drenagem venosa pulmonar ou baixa contratilidade cardíaca.
- **B.** Estudos retrospectivos de necropsias correlacionaram a hemorragia pulmonar com vários distúrbios, como a síndrome de desconforto respiratório (SDR), crescimento intra-uterino restrito, asfixia intra-uterina e intraparto, infecção, cardiopatias congênitas, toxicidade de oxigênio, aspiração de sangue materno, embolia pulmonar difusa e defeitos do ciclo da uréia acompanhados de hiperamonemia.
- **C. Persistência do canal arterial (PCA).** Hiperfluxo sanguíneo pulmonar e disfunção ventricular associada a queda da resistência pulmonar no contexto de PCA é um fator de risco significativo.

D. A trombocitopenia e o extravasamento vascular associados a distúrbios como sepse parecem aumentar o risco de hemorragia pulmonar. A coagulopatia também está associada à ocorrência de hemorragia pulmonar, embora permaneça incerto se é fator causal ou conseqüência da hemorragia.

E. **Surfactante exógeno.** Há um debate considerável sobre a possibilidade de o tratamento com surfactante exógeno elevar o risco de hemorragia pulmonar. Estudos *in vitro* demonstraram aumento do risco de lise de eritrócitos à exposição ao surfactante exógeno. Uma metanálise de 11 estudos sobre surfactante que relataram prospectivamente a ocorrência clínica de hemorragia pulmonar mostrou aumento do risco de hemorragia pulmonar de aproximadamente 50% nos neonatos tratados com surfactante exógeno. Esse achado adveio principalmente de aumento significativo de hemorragia pulmonar em recém-nascidos tratados com preparações de surfactante sintéticas como uma estratégia preventiva. O risco não aumentou expressivamente naqueles tratados com surfactante natural ou sintético como estratégia de resgate. Ademais, os dados de necropsias de cinco estudos sobre surfactante sintético não demonstraram nenhuma diferença na incidência de hemorragia pulmonar à necropsia de neonatos tratados com surfactante sintético *versus* aqueles que receberam placebo no ar. O aumento relatado de hemorragia pulmonar pode resultar de alterações associadas ao surfactante na hemodinâmica e complacência pulmonar, ocorrendo aumento da perfusão pulmonar no contexto de disfunção ventricular esquerda, em vez de um efeito do surfactante na integridade da barreira endotelial pulmonar.

V. **DIAGNÓSTICO.** Define-se o diagnóstico clínico de hemorragia pulmonar quando ocorre descompensação cardiorrespiratória súbita na presença de líquido hemorrágico no trato respiratório. Apenas uma pequena percentagem das hemorragias pulmonares observadas em necropsia é evidente clinicamente. Isso advém mais provavelmente da dificuldade em diagnosticar hemorragia confinada ao espaço intersticial sem extensão às vias respiratórias. Na ausência de secreções hemorrágicas, a deterioração respiratória geralmente é atribuída a outras causas.

A. O diagnóstico clínico às vezes é facilitado pelas alterações radiográficas que acompanham a hemorragia pulmonar. Essas alterações inespecíficas incluem opacificação difusa de um ou ambos os pulmões acompanhada de broncogramas aéreos.

B. Os exames laboratoriais refletem principalmente a descompensação cardiorrespiratória associada com acidose metabólica ou mista, queda do hematócrito e, em alguns casos, evidências de coagulopatia. Na maioria dos pacientes, a coagulopatia provavelmente é antes efeito do que fator precipitante da hemorragia.

VI. **TRATAMENTO.** Como a patogenia subjacente é obscura, o tratamento baseia-se em medidas de apoio. A conduta geral consiste em remover o líquido hemorrágico das vias respiratórias e restaurar a ventilação adequada. Uma maior compreensão da patogenia é essencial para permitir refinamento das modalidades terapêuticas.

A. A aplicação de pressão expiratória final positiva (PEEP) elevada, de 6 a 8 cm H_2O, ajuda a diminuir o efluxo de líquido intersticial para dentro do espaço alveolar.

B. A instabilidade hemodinâmica deve ser corrigida com ressuscitamento por volume, incluindo reposição de concentrado de hemácias e, se necessário, suporte pressórico.

C. Deve-se corrigir a acidose por meio de restauração da ventilação e pressão arterial adequadas, seguida se necessário por administração de bicarbonato.

D. O ecocardiograma auxilia na avaliação da função ventricular, da necessidade de suporte pressórico e da possível contribuição de PCA. Se for hemodinamicamente significativo, o canal arterial persistente deve ser fechado por meio farmacológico ou cirúrgico.

E. Devem-se abordar os fatores predisponentes em potencial, como coagulopatia e sepse.

F. Não está definido se o uso de ventilação de alta freqüência para garantir uma pressão média nas vias respiratórias elevada e ao mesmo tempo limitar as excursões do volume corrente é mais eficaz que a ventilação convencional, a fim de minimizar o acúmulo de líquido intersticial e alveolar.

G. Tem-se considerado um papel para o tratamento com surfactante após hemorragia pulmonar, seja como continuação do tratamento da deficiência primária de surfactante na SDR ou como tratamento da deficiência de surfactante secundária ao edema hemorrágico das vias respiratórias. Estudos experimentais indicaram que a atividade de surfactante pode ser inibida pela hemoglobina e componentes plasmáticos no espaço aéreo, e essa inibição é revertida na presença de surfactante suficiente. Ademais, uma revisão retrospectiva de casos revelou diminuição do índice de oxigenação (IO) de recém-nascidos tratados com surfactante após hemorragia pulmonar, embora o IO permaneça significativamente elevado em relação ao nível antes da hemorragia. A redução da complacência pulmonar após hemorragia pode impedir ou atenuar as alterações associadas ao surfactante na perfusão pulmonar que aumentava o risco de edema pulmonar antes da hemorragia. Os benefícios em potencial do tratamento com surfactante nesses casos requerem investigação adicional, e o seu uso deve ser decidido caso a caso.

VII. **PROGNÓSTICO.** É difícil estabelecer o prognóstico, em parte devido aos obstáculos para definir o diagnóstico clínico desse distúrbio. Acreditava-se que a hemorragia pulmonar fosse sempre fatal antes da ventilação mecânica, embora esse conceito se baseasse no diagnóstico patológico e, portanto, excluísse os neonatos com hemorragias mais leves que sobreviviam. Um pequeno estudo retrospectivo de casos de recém-nascidos de baixo peso ao nascer com hemorragia pulmonar sugere que, embora a mortalidade permaneça alta, a ocorrência de hemorragia pulmonar não aumenta de maneira significativa o risco de seqüelas pulmonares ou do neurodesenvolvimento entre os sobreviventes.

24 APNÉIA

Ann R. Stark

I. HISTÓRICO

A. Definição. Apnéia é definida como a suspensão do fluxo de ar. É patológica (episódio de apnéia) quando a ausência de fluxo de ar é prolongada (em geral 20 segundos ou mais) ou acompanhada de bradicardia (freqüência cardíaca < 100 batimentos/minuto) ou cianose. A bradicardia e a cianose geralmente estão presentes após 20 segundos de apnéia, mas podem surgir mais cedo no recém-nascido prematuro pequeno. Após 30 a 45 segundos, observam-se palidez e hipotonia, e os neonatos podem estar irresponsivos à estimulação táctil.

B. A **classificação** da apnéia baseia-se na presença ou não de esforços inspiratórios e de obstrução das vias respiratórias superiores, além do fluxo de ar ausente. A maioria dos episódios é de apnéia central ou mista.

1. A apnéia central ocorre quando os esforços inspiratórios estão ausentes.
2. A apnéia obstrutiva ocorre quando os esforços inspiratórios permanecem. Há obstrução das vias respiratórias.
3. A apnéia é mista quando obstrução das vias respiratórias com esforços inspiratórios precede ou sucede a apnéia central.

C. Incidência. Os episódios de apnéia são freqüentes em neonatos prematuros. A incidência de apnéia aumenta inversamente com a idade gestacional. Até 25% de todos os neonatos prematuros com peso < 1.800 g (~34 semanas de idade gestacional) têm pelo menos um episódio de apnéia. Praticamente todos aqueles com idade gestacional < 28 semanas têm apnéia.

1. **Início.** A apnéia geralmente começa 1 ou 2 dias após o nascimento; se não ocorrer nos primeiros 7 dias, é improvável que ocorra depois.
2. **Duração.** Os episódios de apnéia persistem por períodos variáveis após o nascimento e em geral cessam na idade gestacional de 37 semanas. Contudo, entre neonatos com menos de 28 semanas de gestação, os episódios muitas vezes persistem além da idade gestacional a termo. Em um estudo no qual os neonatos foram monitorados no lar, registraram-se apnéia e/ou bradicardia significativas até a idade gestacional de 43 semanas em 20% dos neonatos pré-termo que estiveram livres de episódios por no mínimo 5 dias antes da alta, e em 33% dos neonatos que tiveram episódios durante aquele período. A importância clínica desses eventos é incerta.
3. **Recém-nascidos a termo.** Os episódios de apnéia que ocorrem em neonatos a termo ou quase a termo sempre são anormais e estão quase sempre associados a causas identificáveis sérias, como asfixia perinatal, hemorragia intracraniana, crises epilépticas ou depressão por medicação. A incapacidade de respirar ao nascimento na ausência de depressão medicamentosa ou asfixia geralmente é causada por anormalidades estruturais irreversíveis do sistema nervoso central (SNC).

II. PATOGENIA.

Diversos mecanismos foram propostos para explicar a apnéia em neonatos prematuros. Muitos distúrbios clínicos também estão associados a episódios de apnéia, e alguns podem ser causais.

A. Imaturidade relacionada com o desenvolvimento do impulso respiratório central é um fator contributivo provável, porque os episódios de apnéia são mais freqüentes em recém-nascidos imaturos.

1. A ocorrência de apnéia pode correlacionar-se com a função neural do tronco encefálico. A freqüência de apnéia diminui ao longo de um período no qual o tempo de condução da resposta evocada auditiva no tronco encefálico encurta-se à medida que a idade gestacional aumenta.
2. A respiração em neonatos é fortemente influenciada pelo estado do sono. O sono ativo ou com movimentos oculares rápidos (REM) caracteriza-se por irregularidade do volume corrente e da freqüência respiratória. O sono REM predomina em neonatos pré-termo, e os episódios de apnéia são mais freqüentes nesse estado do que no sono quieto.

B. Resposta dos quimiorreceptores

1. Em neonatos pré-termo, a hipoxia resulta em hiperventilação transitória, seguida por hipoventilação e às vezes apnéia, em contraste com a resposta em adultos. Ademais, a hipoxia torna o neonato prematuro menos responsivo a níveis aumentados de dióxido de carbono. Portanto, a hipoxemia pode estar implicada na patogenia de alguns episódios de apnéia.
2. A resposta ventilatória ao dióxido de carbono elevado está diminuída em neonatos prematuros com apnéia em comparação com um grupo controle sem apnéia, sugerindo que um controle respiratório anormal pode contribuir para a patogenia da apnéia.

C. Reflexos. Reflexos ativos suscitados por estimulação da faringe posterior, insuflação pulmonar, líquido na laringe ou distorção da parede torácica podem precipitar apnéia em recém-nascidos. Tais reflexos podem

estar envolvidos na apnéia que às vezes está associada, por exemplo, ao uso vigoroso de cateteres de aspiração na faringe ou à presença de líquido nas vias respiratórias superiores durante a alimentação.

D. Músculos respiratórios. Ventilação ineficaz pode advir de incoordenação dos músculos inspiratórios (diafragma e músculos intercostais) e dos músculos das vias respiratórias superiores (laringe e faringe).

1. A obstrução das vias respiratórias contribui para os episódios de apnéia mista e obstrutiva. O local de obstrução geralmente é na parte superior da faringe, que é vulnerável devido à hipotonia muscular, sobretudo durante o sono REM. Flexão passiva do pescoço, pressão sobre a borda inferior por uma máscara facial e pressão submentoniana (eventos que ocorrem durante procedimentos de enfermagem) podem obstruir as vias respiratórias em recém-nascidos e acarretar apnéia, especialmente em um neonato prematuro pequeno. A obstrução espontânea das vias respiratórias é vista com maior freqüência quando neonatos pré-termo assumem uma posição de flexão do pescoço.
2. A obstrução nasal pode causar apnéia, especialmente em neonatos prematuros, que não costumam mudar para respiração oral após oclusão nasal.

E. Refluxo gastresofágico é comum em recém-nascidos pré-termo. Contudo, não se demonstrou associação entre apnéia da prematuridade e refluxo gastresofágico.

III. MONITORAÇÃO E AVALIAÇÃO. Todos os recém-nascidos com idade gestacional < 35 semanas devem ser monitorados para episódios de apnéia pelo menos durante a primeira semana após o nascimento em virtude do risco de apnéia nesse grupo. A monitoração deve continuar até que nenhum episódio de apnéia significativo tenha sido detectado há no mínimo 5 dias. Como os monitores de apnéia de impedância podem não distinguir entre esforços respiratórios durante obstrução das vias respiratórias e incursões respiratórias normais, deve-se monitorar a freqüência cardíaca além, ou em vez, da respiração. Até mesmo com monitoração cuidadosa, alguns episódios prolongados de apnéia e bradicardia podem não ser reconhecidos.

A. Quando o alarme do monitor dispara, deve-se atentar para o recém-nascido, não para o monitor, e verificar se ele apresenta bradicardia, cianose e obstrução das vias respiratórias.

B. A maioria dos episódios de apnéia em neonatos prematuros responde à estimulação tátil. Os neonatos que não respondem à estimulação devem ser ventilados com ambu e máscara durante o episódio, em geral com concentração fracionada de oxigênio inspirado (Fio_2) inferior a 0,40 ou igual à Fio_2 antes do episódio a fim de evitar elevações acentuadas da tensão arterial de oxigênio (Po_2).

C. Após o primeiro episódio de apnéia, o recém-nascido deve ser avaliado à procura de uma possível causa subjacente (veja o Quadro 24I.1); se uma causa for identificada, pode-se então instituir o tratamento específico. É preciso estar particularmente alerta à possibilidade de uma causa precipitante em neonatos com idade gestacional superior a 34 semanas. A avaliação deve incluir anamnese e exame físico, gasometria arterial com monitoração contínua da saturação de oxigênio, hemograma completo e medição dos níveis sangüíneos de glicose, cálcio e eletrólitos.

IV. TRATAMENTO. Quando os episódios de apnéia são repetidos e prolongados (isto é, mais de duas a três vezes/hora) ou quando exigem ventilação freqüente com ambu e máscara, deve-se instituir o tratamento em ordem crescente de invasividade e risco.

QUADRO 24I.1 Avaliação do Recém-nascido com Apnéia

Causa em potencial	História de sinais associados	Avaliação
Infecção	Intolerância alimentar, letargia, instabilidade da temperatura	Hemograma completo, culturas, se apropriado
Oxigenação deficiente	Cianose, taquipnéia, dificuldade respiratória	Monitoração de oxigênio contínua, gasometria arterial, radiografia de tórax
Distúrbios metabólicos	Abalos, recusa alimentar, letargia, depressão do SNC, irritabilidade	Glicose, cálcio, eletrólitos
Drogas	Depressão do SNC, hipotonia, história materna	Magnésio, triagem toxicológica na urina
Instabilidade da temperatura	Letargia	Monitorar temperatura do paciente e do ambiente
Patologia intracraniana	Exame neurológico anormal, crises epilépticas	Ultra-sonografia transfontanela

SNC = sistema nervoso central.

A. **Medidas gerais**

1. O **tratamento específico** deve visar à causa subjacente, se identificada.
2. **Em geral**, a saturação de oxigênio deve ser mantida entre 85 e 95%, se necessário com administração de oxigênio suplementar.
3. **Deve-se ter a cautela** de evitar os reflexos que podem desencadear apnéia. A aspiração da faringe deve ser realizada com cuidado, e a alimentação oral deve ser evitada.
4. As **posições de flexão ou extensão extremas** do pescoço devem ser evitadas, para reduzir a probabilidade de obstrução das vias respiratórias.
5. A **diminuição da temperatura ambiente** até o limite inferior da faixa ambiental termoneutra pode reduzir o número de episódios. A prevenção de oscilações na temperatura ambiente pode prevenir apnéia.
6. A **capacidade da transfusão sanguínea de reduzir a freqüência de episódios de apnéia** em alguns neonatos é controversa. Consideramos uma transfusão de concentrado de hemácias se o hematócrito for < 25% e o neonato tiver episódios de apnéia e bradicardia freqüentes ou intensos a despeito de níveis de metilxantina terapêuticos (veja o Cap. 26).

B. A **pressão positiva contínua nas vias respiratórias** (CPAP) nasal em níveis moderados (4–6 cm H_2O) pode reduzir o número de episódios de apnéia mista e obstrutiva. É especialmente útil em neonatos com idade gestacional < 32 a 34 semanas e naqueles com doença pulmonar residual.

C. A **terapia com metilxantina** reduz sobremodo o número de episódios de apnéia e a necessidade de ventilação mecânica. Os mecanismos pelos quais a metilxantina reduz a apnéia incluem (i) estimulação do centro respiratório; (ii) antagonismo da adenosina, neurotransmissor que pode causar depressão respiratória; e (iii) melhora da contratilidade do diafragma.

1. Tratamos a apnéia freqüente e/ou grave com citrato de cafeína. Utilizamos dose de ataque de 20 mg/kg de citrato de cafeína (10 mg/kg de cafeína-base) por via oral ou intravenosa ao longo de 30 minutos, seguida por doses de manutenção de 5 a 10 mg/kg (2,5 a 5 mg/kg de cafeína-base) em doses diárias únicas a partir de 24 horas após a dose de ataque.
   a. Se a apnéia continuar, fornecemos uma dose adicional de 10 mg/kg de citrato de cafeína, e aumentamos a dose de manutenção em 20%.
   b. Níveis séricos de cafeína de 5 a 20 µg/mL são considerados terapêuticos. Não costumamos medir as concentrações séricas da droga em virtude do índice terapêutico amplo e da ausência de relação dose-resposta estabelecida. Contudo, medimos a concentração da droga nos neonatos com sinais de toxicidade ou disfunção hepática, e às vezes naqueles com apnéia persistente.
   c. A cafeína geralmente é suspensa na idade gestacional de 34 a 36 semanas, se nenhum episódio de apnéia tiver ocorrido há 5 a 7 dias. O efeito da cafeína provavelmente permanece por cerca de 1 semana após sua suspensão. Continuamos a monitoração até que nenhuma apnéia tenha sido detectada há no mínimo 5 dias após esse período.
2. Os benefícios e riscos adicionais a curto ou longo prazo da cafeína são incertos. Em um relato dos resultados a curto prazo de um grande estudo multicêntrico em andamento em neonatos com peso ao nascer de 500 a 1.250 g, a freqüência de displasia broncopulmonar (DBP) e de tratamento da persistência do canal arterial (PCA) com medicação ou cirurgia foi menor nos neonatos tratados com cafeína em comparação com placebo. O ganho ponderal foi menor durante as primeiras 3 semanas após a randomização nos neonatos tratados com cafeína, mas não após 4 e 6 semanas. Em um relato preliminar, a cafeína reduziu a taxa de sobrevida sem deficiência do neurodesenvolvimento aos 18 a 21 meses de idade corrigida.
3. A maioria dos relatos de efeitos colaterais das metilxantinas em recém-nascidos baseia-se na experiência com a teofilina. Eles incluem taquicardia; sinais de disfunção gastrintestinal, como distensão abdominal, intolerância alimentar ou vômitos; ou abalos e irritabilidade. A cafeína parece ser menos tóxica que a teofilina e é bem tolerada. Pode não haver alteração da freqüência cardíaca em neonatos tratados com cafeína, ao contrário da taquicardia freqüentemente associada ao tratamento com teofilina. Diurese e excreção urinária de cálcio ocorrem com ambas as drogas. Alterações metabólicas, incluindo redução dos níveis de glicose e insulina, ocorrem após a dose de ataque de teofilina em alguns neonatos.
4. Não utilizamos doxapram, estimulante respiratório que pode reduzir a apnéia se a terapia com metilxantina tiver fracassado. Seus efeitos colaterais abrangem hiperatividade, abalos, crises epilépticas, hiperglicemia, disfunção hepática leve e hipertensão. Ademais, o álcool benzílico é usado como conservante.

D. A **ventilação mecânica** pode ser necessária se as demais intervenções forem malsucedidas.

V. **APNÉIA PERSISTENTE.** Em alguns neonatos, especialmente aqueles nascidos com < 28 semanas de gestação, os episódios de apnéia persistem na idade pós-menstrual de 37 a 40 semanas, quando o neonato satisfaz as demais condições para receber alta do berçário para o lar. Ainda não existe consenso sobre o manejo apropriado desses neonatos, mas os esforços visam reduzir o risco de episódios de apnéia de modo que eles possam ser assistidos no lar.

A. **Traçados da pneumografia de impedância** e do eletrocardiograma (ECG) por 12 a 24 horas ("pneumografias") podem ser usados para documentar a ocorrência de apnéia e bradicardia durante esse período de tempo, mas não predizem o risco de síndrome de morte súbita do lactente (SMSL).

B. **O uso continuado de cafeína** pode ser útil nos recém-nascidos cujos episódios recorrem quando a droga é suspensa. Podem-se realizar tentativas de suspender a droga a intervalos de aproximadamente 2 meses, enquanto a criança permanece sob monitoração estreita.

C. **Alguns neonatos são assistidos com monitoração cardiorrespiratória no lar**, embora existam poucos dados sobre sua eficácia. Deve-se oferecer apoio psicossocial extenso aos pais, que devem ser treinados para ressuscitamento cardiopulmonar (RCP) e uso do monitor. A monitoração domiciliar rotineira de neonatos pré-termo assintomáticos não é indicada.

VI. **ESTRATÉGIAS PARA PREVENIR SMSL.** Embora a incidência máxima de SMSL ocorra após o período neonatal, os pais freqüentemente expressam preocupação com o risco de seu filho. Embora a SMSL seja mais freqüente em recém-nascidos prematuros ou de baixo peso ao nascer, a história de apnéia da prematuridade não eleva esse risco.

Promovemos as estratégias que podem reduzir o risco de SMSL.

A. **Posição durante o sono.** A posição do sono em decúbito ventral aumenta o risco de SMSL, e o sono em decúbito dorsal o reduz. Em geral, os bebês devem ser colocados em decúbito dorsal para dormir sobre uma superfície firme. As exceções incluem neonatos pré-termo com doença respiratória, aqueles com refluxo gastresofágico sintomático e neonatos com anormalidades craniofaciais ou evidências de obstrução das vias respiratórias superiores. Para esses neonatos, devem-se evitar colchões moles. A Academia Americana de Pediatria (AAP) recomenda um ambiente do sono que seja separado porém próximo ao da mãe. O uso de chupeta durante o sono também parece reduzir o risco de SMSL.

B. **Tabagismo.** Os recém-nascidos expostos a tabagismo materno durante a gravidez e após o nascimento correm risco mais alto de SMSL. Os pais devem evitar o fumo, e os neonatos não devem ser expostos à fumaça.

C. **Hiperaquecimento.** Os neonatos expostos a temperaturas ambiente excessivamente altas ou a hiperaquecimento por excesso de roupa estão sob risco mais alto de SMSL. Os cuidadores devem evitar práticas que resultam em hiperaquecimento.

D. **Aleitamento materno.** Os lactentes que jamais foram alimentados ao seio correm risco de SMSL mais alto que os amamentados. Incentivamos o aleitamento materno por muitas razões (veja o Cap. 11).

Leituras Sugeridas

American Academy of Pediatrics Task Force on SIDS. The changing concept of Sudden Infant Death Syndrome: Diagnostic coding shifts, controversies regarding the sleeping environment, and new variables to consider in reducing risk. *Pediatrics* 2005; 116:1245–1255.

Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, et al. Cardiorespiratory events recorded on home monitors. *JAMA* 2001; 285:2199.

Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006; 354:2112–2121.

24J DISPLASIA BRONCOPULMONAR/DOENÇA PULMONAR CRÔNICA

Richard B. Parad

I. **DEFINIÇÃO.** Uma conferência do National Institutes of Health (NIH) propôs definições para a displasia broncopulmonar (DBP), também conhecida como *doença pulmonar crônica* (DPC) da prematuridade, que é um termo mais genérico. Para os neonatos que nascem com < 32 semanas de gestação e permanecem sob oxigenoterapia durante os primeiros 28 dias, na idade pós-menstrual (IPM) de 36 semanas a DBP leve é definida como ausência de necessidade de oxigênio suplementar, a DBP moderada como necessidade de O_2 suplementar < 30% e a DBP grave como necessidade de $O_2 \geq 30\%$ e/ou pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) ou suporte com respirador. Para aqueles que nascem com ≥ 32 semanas, a DBP é definida como necessidade de O_2 suplementar nos primeiros 28 dias e seu nível de intensidade baseia-se na necessidade de oxigênio à idade de 56 dias. Propôs-se uma definição fisiológica da DBP baseada na SaO_2 durante um teste de provocação com ar ambiente realizado na idade de 36 semanas (ou 56 dias para neonatos > 32 semanas) ou antes da alta hospitalar, sendo uma $SaO_2 < 90\%$ o ponto de corte em que há necessidade de O_2 suplementar. O parênquima pulmonar geralmente é anormal nas radiografias de tórax. Essa definição pode incluir neonatos a termo com síndrome de

aspiração de mecônio, pneumonia e certas anomalias cardíacas e gastrintestinais (GI) que necessitam de suporte ventilatório crônico. A DBP está associada à ocorrência de morbidade respiratória crônica.

II. EPIDEMIOLOGIA. Estima-se que ocorram 3.000 a 7.000 casos de DBP por ano nos Estados Unidos. Os neonatos de peso ao nascer < 1.250 g são os mais suscetíveis ao distúrbio. Diferenças na população (raça/etnia/nível socioeconômico), práticas clínicas e definições explicam a ampla variação na freqüência relatada entre os centros. O risco é menor em afro-descendentes e em meninas. A despeito das tentativas de estabelecer a definição clínica, apenas 40% dos neonatos que necessitam de O_2 com 36 semanas evoluirão para morbidade respiratória crônica, e os neonatos sem necessidade de O_2 com 36 semanas ainda estão sob risco aumentado de morbidade respiratória crônica.

III. PATOGENIA

A. A lesão pulmonar aguda é causada pela combinação de toxicidade do oxigênio, barotrauma e volutrauma por ventilação mecânica. A lesão celular e intersticial resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias (interleucina 1β [IL-1β], IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral-α [TNF-α]) que produzem alterações secundárias na permeabilidade alveolar e recrutam células inflamatórias para os espaços intersticiais e alveolares; lesão adicional por proteases, oxidantes e outras quimiocinas e quimioatratores induz recrutamento ativo de células inflamatórias e extravasamento de água e proteína. O tônus vascular e das vias respiratórias pode ser alterado. O desenvolvimento alveolar é interrompido e o parênquima destruído, levando a alterações enfisematosas. Células desprendidas e secreções acumuladas não removidas adequadamente pelo sistema de transporte mucociliar danificado causam obstrução heterogênea das vias respiratórias periféricas, provocando áreas alternadas de colapso e hiperinsuflação e dilatação proximal das vias respiratórias. Mostrou-se que uma proteína semelhante à bombesina, peptídio pró-inflamatório produzido por células neuroendócrinas, está elevada na urina de neonatos que subseqüentemente apresentam DBP.

B. Na fase crônica da lesão pulmonar, o interstício pode ser alterado por fibrose e hiperplasia celular que resulta da liberação excessiva de fatores de crescimento e citocinas, levando a reparo insuficiente. A remoção de líquido intersticial é comprometida, acarretando retenção hídrica pulmonar. As vias respiratórias desenvolvem muscularização aumentada e hiper-reatividade. Os efeitos fisiológicos são redução da complacência pulmonar, aumento da resistência das vias respiratórias e comprometimento da troca gasosa com resultante desigualdade da ventilação-perfusão e aprisionamento de ar.

C. Os fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de DBP incluem:

1. **Substrato pulmonar imaturo.** O pulmão é mais suscetível antes de a formação alveolar começar. Uma lesão nesse estágio pode paralisar a alveolarização.
2. **A atividade inadequada** das enzimas antioxidantes superóxido dismutase, catalase, glutationa peroxidase e/ou deficiência de escoadouros de radicais livres, como a vitamina E, glutationa e ceruloplasmina, podem predispor o pulmão à toxicidade de oxigênio. De modo semelhante, proteção inadequada de antiproteases pode predispor o pulmão a lesão por proteases desimpedidas, liberadas pelas células inflamatórias recrutadas.
3. **Administração precoce de líquidos intravenosos em excesso** e *shunt* esquerdo-direita persistente através da persistência do canal arterial (PCA). Embora a ligadura profilática da PCA não previna a DBP, o *shunt* esquerdo-direita persistente pode ser um fator contributivo.
4. **Infecção intra-uterina ou perinatal** pode contribuir para a etiologia da DBP ou modificar sua evolução. O *Ureaplasma urealyticum* esteve associado à DBP em neonatos prematuros, embora permaneça incerto se essa relação é causal. A *Chlamydia trachomatis* e o citomegalovírus podem causar pneumonite de aparecimento gradual.
5. **Hiper-reatividade familiar das vias respiratórias.**
6. **Aumento da depuração de inositol,** levando a redução dos níveis plasmáticos de inositol e da síntese de surfactante ou metabolismo deficiente de surfactante.
7. **Aumento da vasopressina** e diminuição da liberação de peptídio natriurético atrial podem alterar o balanço hídrico pulmonar e sistêmico no contexto de doença pulmonar obstrutiva.

IV. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A. O **exame físico** revela tipicamente taquipnéia, retrações e estertores à ausculta.

B. A **gasometria arterial** mostra hipoxemia e hipercapnia com subseqüente compensação metabólica da acidose respiratória.

C. O **aspecto da radiografia de tórax** muda à medida que a doença evolui. Na descrição inicial da DBP, o estágio I apresentava o mesmo aspecto da síndrome de desconforto respiratório (SDR), o estágio II mostrava opacidade difusa com aumento da densidade e volumes pulmonares normais a baixos, o estágio III exibia densidades raiadas com transparências bolhosas e hiperinsuflação incipiente e o estágio IV consistia em hiperinsuflação com áreas hipertransparentes maiores intercaladas com densidades raiadas mais espessas. Nem todos os neonatos avançavam até o estágio IV, e alguns seguiam diretamente do estágio I para o III. As anormalidades radiográficas muitas vezes persistiam na segunda infância. A *DBP nova*, termo cunhado para distinguir a histologia e os achados radiográficos diferentes dos neonatos de muito baixo peso ao nascer (MBPN) mais imaturos, está freqüentemente associada às alterações do estágio II.

D. Avaliação cardíaca. Devem-se excluir as causas não-pulmonares de insuficiência respiratória. O eletrocardiograma (ECG) pode evidenciar hipertrofia ventricular direita persistente ou progressiva se sobrevier

cor pulmonale. Hipertrofia ventricular esquerda pode suceder a hipertensão sistêmica. O ecocardiograma bidimensional ajuda a excluir *shunts* esquerdo-direita (veja o Cap. 25). Insuficiência biventricular é incomum quando uma boa oxigenação é mantida e o aparecimento de hipertensão pulmonar é evitada.

E. As **provas de função pulmonar**, se realizadas, mostram elevação da resistência do sistema respiratório (Rsr) e redução da complacência (Csr).

F. **Alterações patológicas são detectáveis** nos casos graves nos primeiros dias após o nascimento. Ao fim da primeira semana, há bronquiolite necrosante, obstrução da luz por restos e edema das pequenas vias respiratórias e áreas de fibrose peribrônquica e intersticial. Alterações enfisematosas e deficiência significativa do desenvolvimento alveolar resultam em diminuição da área de superfície para troca gasosa. Alterações tanto nas vias respiratórias grandes (hiperplasia glandular) quanto nas pequenas (hiperplasia do músculo liso) provavelmente constituem a base histológica da doença reativa das vias respiratórias. Podem-se observar alterações vasculares pulmonares associadas a hipertensão pulmonar. A parada da alveolarização é mais proeminente em idades gestacionais menores.

V. TRATAMENTO HOSPITALAR. Os objetivos do tratamento durante a evolução na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) são minorar a lesão pulmonar adicional (baro e volutrauma, toxicidade de oxigênio, inflamação), maximizar a nutrição e diminuir o consumo de oxigênio.

A. Ventilação mecânica

1. Fase aguda. Realizam-se ajustes do respirador para reduzir as pressões nas vias respiratórias e os volumes correntes, porém garantindo troca gasosa adequada (veja o Cap. 24B).

Na maioria das circunstâncias, evitamos a hiperventilação (mantendo a tensão arterial de dióxido de carbono [$PaCO_2$] > 55 mm Hg, com pH > 7,25) e mantemos a saturação de oxigênio (SaO_2) ≤ 90–95% e a tensão arterial de oxigênio (PaO_2) em 60 a 80 mm Hg. Rotineiramente, não utilizamos ventilação oscilatória de alta freqüência porque a maioria das evidências disponíveis sugere que essa técnica não previne a DBP em recém-nascidos de alto risco. CPAP precoce com exclusão da ventilação mecânica e transição antecipada de IMV para CPAP são estratégias do tratamento que podem estar associadas a menor risco de DBP.

2. Fase crônica. Depois que os parâmetros iniciais do respirador são definidos com tensão arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) não superior a 65 mm Hg, mantemos a freqüência do respirador sem desmame até que um padrão de ganho ponderal constante se estabeleça.

B. Fornece-se **oxigênio suplementar** para manter a PaO_2 > 55 mm Hg. A SaO_2 deve ser correlacionada com a PaO_2 em cada recém-nascido. Um estudo concebido para diminuir a incidência de retinopatia da prematuridade (RP) mostrou que uma meta de SaO_2 inferior levou a redução do risco de DBP por meio da definição de limites do alarme do oxímetro em 85 a 93% para neonatos com gestação < 32 semanas e, depois, aumento da faixa para 87 a 97% com 32 semanas.

Quando há necessidade de concentração de oxigênio < 30% por capacete, fornecemos oxigênio por cânula nasal. Se uma SaO_2 adequada não puder ser mantida com fluxo < 1 L/min, deve-se retornar ao capacete de oxigênio. Utilizamos um fluxímetro que é preciso em taxas baixas, e reduzimos gradualmente o fluxo de oxigênio a 100%, porém mantendo a SaO_2 apropriada. Como alternativa, pode-se diminuir o fluxo até a menor marca do fluxímetro e, então, reduzir a concentração de oxigênio. Pode-se estimar a FiO_2 hipofaríngea a partir daquela fornecida pela cânula nasal (veja a Fig. 24J.1). A SaO_2 deve permanecer > 90% durante o sono, a alimentação e os períodos ativos antes que o oxigênio suplementar possa ser suspenso.

C. A **terapia de reposição de surfactante** reduz o desfecho combinado de DPC ou morte aos 28 dias de idade, porém teve pouco ou nenhum impacto na incidência global de DPC. Metanálises sugerem que a incidência é reduzida em neonatos prematuros maiores, porém é elevada em neonatos prematuros menores que teriam morrido sem tratamento com surfactante.

D. Recomenda-se **tratamento precoce agressivo** da PCA hemodinamicamente significativa (veja o Cap. 25).

E. Monitoração (veja o Cap. 24C)

1. A **gasometria arterial** é usada para monitorar a troca gasosa e confirmar os valores da monitoração não-invasiva.

2. Utilizamos oximetria de pulso contínua para monitoração prolongada de recém-nascidos com DPC, definimos os limites do alarme do oxímetro em 85 a 93% para neonatos com gestação < 32 semanas e elevamos a faixa para 87 a 97% na idade gestacional de 32 semanas. O objetivo a longo prazo é manter a PaO_2 > 55 mm Hg.

3. Os valores dos **gases sanguíneos capilares** (GSC) são úteis para monitorar o pH e a PCO_2. Como o pH e a PCO_2 às vezes diferem dos valores centrais, comparamo-los com os níveis da gasometria arterial. Se os valores dos GSC e da gasometria arterial forem similares, monitoramos os neonatos estáveis dependentes do respirador com oximetria de pulso e uma ou duas análises dos GSC por dia; realizam-se testes de GSC menos freqüentes nos pacientes que recebem oxigênio por cânula nasal.

4. Alguns centros empregam as **provas de função pulmonar** para documentar as respostas funcionais a provas terapêuticas com broncodilatadores e diuréticos (veja V.G.1–4).

F. Manejo hídrico. A taxa hídrica é limitada ao mínimo necessário. No início, fornecemos líquidos adequados para manter o débito urinário em pelo menos 1 mL/kg/hora e a concentração sérica de sódio em 140 a 145 mEq/L. Subseqüentemente, fornecemos 130 a 150 mL/kg/dia a fim de suprir calorias suficientes para

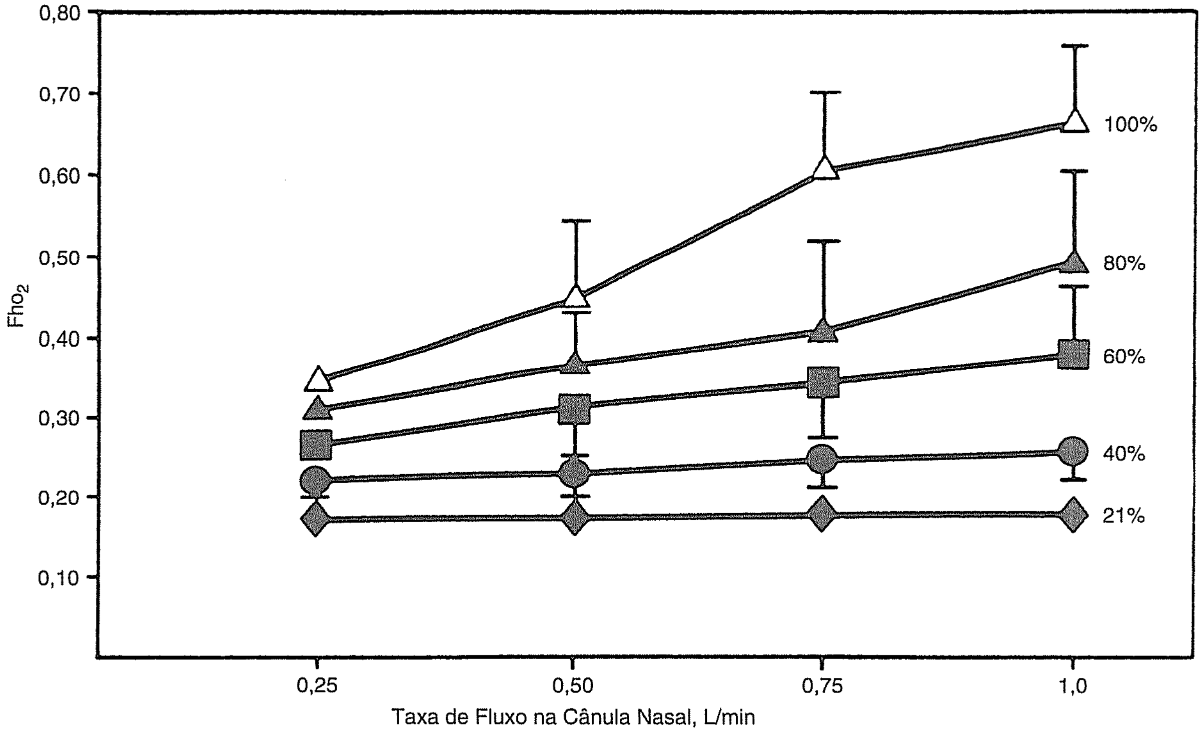


Fig. 24J.1 Conversão aproximada da FiO_2 no fluxo de cânula nasal para FiO_2 hipofaríngea (FhO_2). FiO_2 = fração de oxigênio inspirado. (De Vain NE, Prudent LM, Stevens DP, et al. Regulation of oxygen concentration delivered to infants through nasal cannulas. *Am J Dis Child* 1989;143:1459. Com permissão.)

o crescimento. Recalculamos a taxa hídrica regularmente de acordo com o ganho de peso, depois que este ultrapassa o peso ao nascer. Mais tarde, quando a função respiratória estiver estável, a restrição hídrica é liberada gradualmente.

G. **Drogas.** Quando o neonato permanece dependente do respirador sob restrição hídrica na ausência de PCA ou infecção intercorrente, devem-se considerar intervenções farmacológicas adicionais (geralmente > 24 horas).

1. **Prevenção.** Em estudos clínicos randomizados multicêntricos:
   a. A **vitamina A** (5.000 U IM, três vezes por semana durante os primeiros 28 dias de vida) reduziu em 10% a incidência de DPC em neonatos de extremamente baixo peso ao nascer (EBPN). Embora tratemos rotineiramente os neonatos de EBPN com vitamina A por meio desse protocolo, o impacto sobre o prognóstico a longo prazo é incerto.
   b. **Em neonatos < 27 semanas,** a superóxido dismutase de Cu/Zn humana recombinante, administrada por via intratraqueal a cada 48 horas durante a intubação, resultou em redução aproximada de 50% no uso de medicamentos da asma, consultas de emergência e hospitalizações no primeiro ano de vida. Esse tratamento permanece experimental.
   c. O citrato de cafeína (dose de ataque de 20 mg/kg e dose de manutenção diária de 5 mg/kg/dia), instituído durante os primeiros 10 dias de vida em neonatos com peso ao nascer de 500 a 1.250 g, diminuiu a taxa de DBP de 47 para 36%. Em um relato preliminar, o tratamento com cafeína também aumentou a taxa de sobrevida sem deficiência do neurodesenvolvimento aos 18 a 21 meses de idade corrigida.
2. **Retenção hídrica pulmonar** é tratada com diuréticos. Os diuréticos atenuam indiretamente os sintomas de dificuldade respiratória e proporcionam redução da Rsr e aumento da Csr; a troca gasosa é afetada de maneira variável. Pode-se observar uma resposta clínica aguda dentro de 1 hora, porém o efeito máximo pode ser alcançado somente após 1 semana de tratamento. A melhora clínica provavelmente advém de redução do conteúdo de água pulmonar, com a diminuição do líquido intersticial e peribrônquico resultando em menor resistência e melhor complacência. Os mecanismos de ação podem decorrer de diurese ou efeitos não-diuréticos. Os diuréticos não se mostraram capazes de melhorar os desfechos clínicos, como a duração da dependência do respirador, duração da estadia hospitalar ou prognóstico a longo prazo.
   a. **A furosemida é usada inicialmente** na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg por via intravenosa uma ou duas vezes ao dia. A dose pode ser fornecida no momento de transfusões sanguíneas, caso estas tenham se acompanhado de aumento do líquido pulmonar e dificuldade respiratória. Os recém-nascidos imaturos estão sob risco mais alto de toxicidade por doses mais altas ou mais freqüentes em virtude da meia-vida prolongada da droga. Os efeitos colaterais incluem hipercalciúria, nefrocalcinose, ototoxicidade, desequilíbrio eletrolítico e nefrolitíase. Utilizamos doses mais baixas ou combinamos a furosemida com outros diuréticos para evitar a necessidade de compensação com suplementos de eletrólitos (veja G.8). A terapia com furosemida em dias alternados pode ser eficaz no estágio crônico da doença, com menos efeitos colaterais.
   b. **Clorotiazida.** Preferimos o tratamento com clorotiazida (20 a 40 mg/kg/dia por via oral, em 2 doses diárias). A clorotiazida diminui a excreção de cálcio e, se utilizada em combinação com furosemida, pode reduzir a perda de cálcio e reverter a nefrocalcinose devida à furosemida. A combinação também permite o uso de uma dose menor de furosemida.
3. **Broncodilatadores.** Episódios de obstrução aguda ou aumento crônico da resistência podem estar relacionados com aumento do tônus das vias respiratórias ou broncoespasmo e podem responder à terapia com broncodilatadores. Os neonatos com DPC em desenvolvimento podem beneficiar-se desde a segunda semana de vida.
   a. **A administração de nebulização com agonistas β-adrenérgicos** (ABA) resulta em Rsr menor e Csr maior. Taquicardia é um efeito colateral limitador importante. Os agentes mais recentes possuem maior especificidade β2 com menos toxicidade β1. Usamos um inalador dosimetrado (IDM) de salbutamol com dispositivo espaçador (1 inalação) ou solução a 0,5% nebulizada (5 mg/mL), 0,02 a 0,04 mL/kg (total até 0,1 mL em 2 mL de solução salina a 0,9%) cada 6 a 8 horas. Em recém-nascidos ventilados, visando à eficiência, nossa preferência é um IDM com espaçador colocado em linha com o respirador próximo ao tubo endotraqueal.
   b. **Agentes muscarínicos.** O brometo de ipratrópio em IDM (1 inalação) ou nebulizado (25 mg/kg/dose) aumenta a Csr e reduz a Rsr. O IDM de combinação contendo ABA e agentes muscarínicos pode obter um efeito sinérgico, mas isso não foi estudado em neonatos pré-termo.
   c. A **teofilina** é utilizada infreqüentemente como broncodilatador porque a maioria dos neonatos com DBP é tratada com citrato de cafeína devido à apnéia. Embora não esteja bem estudado, os neonatos tratados com cafeína para apnéia podem ter Csr mais alta.
4. **Corticosteróides pós-natais.** Nos estudos iniciais, o tratamento com glicocorticóides (em geral, dexametasona) em neonatos que permaneceram dependentes do respirador por 2 a 3 semanas resultou em Csr mais alta, Rsr menor, necessidade de oxigênio diminuída e extubação antecipada. Contudo, o tratamento com glicocorticóides não parece ter um impacto substancial nos desfechos pulmonares a

longo prazo, como a duração da necessidade de oxigênio suplementar, duração da estadia hospitalar ou mortalidade. Estudos subseqüentes de tratamento mais precoce, pulsos recorrentes e doses menores geraram resultados inconsistentes como agente profilático ou atenuante. Estudos randomizados de glicocorticóides inalantes também não demonstraram melhora do desfecho pulmonar. Além dos efeitos colaterais a curto prazo, incluindo hipertensão, hiperglicemia e perfuração GI espontânea, o acompanhamento a longo prazo de neonatos tratados com corticosteróides pós-natais, principalmente a dexametasona, suscitou preocupações com retardo do neurodesenvolvimento e crescimento. Em decorrência desse dano em potencial e ausência de benefício a longo prazo bem estabelecido, o uso rotineiro de corticosteróides é desencorajado, e reservado apenas para os neonatos com insuficiência respiratória progressiva refratária a todos os outros tratamentos. Se o tratamento com glicocorticóides for instituído, abordamos o dano em potencial no neurodesenvolvimento com os pais antes do seu uso. Embora esse esquema não tenha sido testado em estudos clínicos, utilizamos um ciclo breve e dose relativamente baixa de dexametasona para reduzir os parâmetros do respirador e facilitar a extubação (veja o Quadro 24J.1). O tratamento com hidrocortisona pode oferecer benefício similar a curto prazo sem conseqüências neurológicas adversas, mas estudos adicionais são necessários.

a. As **complicações agudas comuns** da dexametasona incluem intolerância à glicose, hipertensão sistêmica e estado catabólico transitório. As contagens de neutrófilos totais, de bastões e de plaquetas aumentam durante o tratamento com esteróides. Miocardiopatia hipertrófica às vezes ocorre, mas é transitória e não parece comprometer a função cardíaca. Perfuração GI e ulcerações gástricas podem ocorrer. A supressão das supra-renais é transitória.

b. O **edema das vias respiratórias pós-extubação**, com obstrução estridulosa (veja VI.A) levando a insuficiência respiratória, pode ser atenuado com dexametasona, 0,25 mg/kg/dose 12/12 horas a partir de 8 a 12 horas antes da próxima extubação. O edema também pode ser reduzido agudamente com epinefrina racêmica nebulizada.

5. O **cromoglicato** atua nas vias respiratórias e no tônus vascular pulmonar. O tratamento profilático das vias respiratórias reativas atenua os sintomas em neonatos com DPC que apresentam asma durante o primeiro ano de vida. O uso na UTIN não foi bem avaliado. A administração pode ser através de IDM e espaçador ou por nebulização (10 a 20 mg a cada 6–8 h).
6. **Óxido nítrico inalante** (NOi). Em modelos de DBP em animais, o NOi pode atuar relaxando as vias respiratórias e o tônus vascular pulmonar e diminuindo a inflamação pulmonar. Dois estudos clínicos multicêntricos recentes avaliaram a eficácia em potencial do NOi na atenuação ou prevenção da DBP por meio de diferentes esquemas terapêuticos. Um estudo observou que a DBP foi reduzida em neonatos > 1.000 g, embora não em todo o grupo; o outro encontrou um benefício geral que se limitou àqueles tratados entre 7 e 14 dias de idade. Como o benefício é incerto e a segurança e o impacto a longo prazo não foram estabelecidos no acompanhamento, esse tratamento não é considerado padrão de assistência. Aguardam-se dados de estudos adicionais.
7. **Tratamento da dor.** Usam-se analgesia e sedação se houver sinais físicos ou autonômicos de dor ou desconforto. Essas respostas podem interferir na capacidade de ventilar e oxigenar. Empregam-se saca-

QUADRO 24J.1 Ciclo Sugerido de Tratamento com Dexametasona para a DBP Grave

Duração do ciclo	Dia	Dose
Curta	1	0,1 mg/kg 12/12 h
	2	0,075 mg/kg 12/12 h
	3	0,05 mg/kg 12/12 h
	Pode repetir semanalmente, se necessário	
Longa	1 e 2	0,1 mg/kg 12/12 h
Se nenhuma resposta após 48–72 h nessa dose, suspender.		
Se houver resposta:		
	3 e 4	0,075 mg/kg 12/12 h
	5, 6 e 7	0,05 mg/kg 12/12 h
	8	NADA
	9	0,05 mg/kg 12/12 h
	10	FIM

rose oral, sulfato de morfina ou fentanil, fenobarbital, benzodiazepínicos de curta ação ou hidrato de cloral (veja o Cap. 37).

8. **Suplementos de eletrólitos.** Hiponatremia, hipocalemia e hipocloremia com hipercapnia secundária são efeitos colaterais comuns da terapia crônica com diuréticos que são corrigidos por redução da dose de diurético ou acréscimo de suplementos de NaCl e KCl. Deve-se fornecer uma taxa de sódio adequada. O nível sérico de sódio pode cair abaixo de 130 mEq/L antes de uma intervenção ser necessária. Embora a hipocloremia possa ocorrer na acidose metabólica compensada, baixa concentração sérica de cloreto por perda induzida por diurético e taxa de administração inadequada podem causar alcalose metabólica e elevação da $Paco_2$. A hipocloremia também pode contribuir para atraso do crescimento. O déficit de cloreto pode ser corrigido com cloreto de potássio. Deve-se realizar monitoração a intervalos regulares até que o equilíbrio seja alcançado.

H. **Nutrição (veja o Cap. 10)**

1. A **taxa metabólica** e o dispêndio de energia estão elevados na DBP, embora a ingestão calórica seja deficiente. A oferta de mais calorias pela administração de lipídios em vez de carboidratos reduz o quociente respiratório, desse modo diminuindo a produção de CO_2. Para otimizar o crescimento, deve-se minorar o dispêndio energético desperdiçado e maximizar a taxa calórica. A nutrição parenteral prolongada muitas vezes é necessária. Quando a alimentação enteral é iniciada, utilizamos uma sonda orogástrica ou nasogástrica e limitamos a refeição oral para evitar cansar o recém-nascido. Em geral, elevamos a concentração da fórmula até 100 cal/100 mL.
2. **Vitaminas, oligoelementos e outros suplementos nutricionais.** A vitamina E e enzimas antioxidantes diminuem a toxicidade de oxidantes, porém a suplementação de vitamina E não previne a DBP. A vitamina A pode promover o reparo epitelial e minorar a fibrose. O selênio, zinco e cobre são oligoelementos vitais à função de enzimas antioxidantes, e sua ingestão inadequada pode prejudicar a proteção.

I. **Transfusões sanguíneas.** Em geral, mantemos o hematócrito em torno de 30 a 35% (hemoglobina, 8–10 g/dL) enquanto o oxigênio suplementar for necessário. Os pacientes sensíveis ao volume de líquido podem se beneficiar da furosemida, fornecida imediatamente após a transfusão. O aumento do transporte de oxigênio permite melhores reservas para o crescimento no recém-nascido com demandas metabólicas elevadas.

J. **Fatores comportamentais.** A exemplo de todos os neonatos enfermos, a assistência é mais bem prestada com atenção individualizada aos fatores comportamentais e ambientais (veja o Cap. 14).

VI. COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS

A. **Obstrução das vias respiratórias.** Traumatismo do septo nasal, laringe, traquéia ou brônquios é comum após intubações e aspirações prolongadas ou repetidas. As anormalidades incluem laringotraqueobroncomalacia, granulomas, paresia das cordas vocais, edema, ulceração com pseudomembranas, estenose subglótica e anomalias estruturais congênitas. Pode sobrevir estridor quando o edema pós-extubação se superpõe a estenose subjacente. As anormalidades não são excluídas pela ausência de estridor e podem ser assintomáticas, tornando-se sintomáticas por ocasião de uma infecção viral do trato respiratório superior. Deve-se realizar broncoscopia de fibra óptica flexível para avaliar estridor, rouquidão, sibilos persistentes, obstrução recorrente ou falha repetida da extubação.

B. ***Cor pulmonale.*** A hipertensão pulmonar pode ter componentes reversível e fixo. A hipoxemia crônica acarreta vasoconstrição hipóxica, hipertensão pulmonar e subseqüente hipertrofia e insuficiência ventriculares direitas. Documentaram-se diminuição da área de perfusão transversal e muscularização anormal dos vasos mais periféricos. A função do ventrículo esquerdo também pode ser afetada. O ECG deve ser acompanhado. Usa-se oxigênio suplementar para manter a $Pao_2 > 55$ mm Hg. Estudos adicionais podem ser necessários para definir a disfunção e avaliar o tratamento. Vasodilatadores pulmonares, incluindo a hidralazina e a nifedipina, têm eficácia variável e devem ser tentados apenas durante monitoração da pressão arterial pulmonar e da Pao_2. O ecocardiograma pode excluir cardiopatias estruturais, avaliar a função ventricular esquerda e estimar a resistência vascular pulmonar e a função ventricular direita.

C. A **hipertensão sistêmica,** às vezes com hipertrofia ventricular esquerda, pode desenvolver-se em neonatos com DBP que recebem oxigenoterapia prolongada.

D. ***Shunt* sistêmico-pulmonar.** *Shunt* esquerdo-direita através de vasos colaterais (p. ex., artérias brônquicas) pode ocorrer na DBP. Os fatores de risco incluem drenagem e cirurgia torácicas e inflamação pleural. Quando há suspeita de *shunt* esquerdo-direita e o ecocardiograma não detecta *shunt* intracardíaco ou através da PCA, os vasos colaterais são demonstráveis por angiografia. A oclusão dos vasos grandes esteve associada a melhora clínica.

E. **Desequilíbrio metabólico** secundário a diuréticos (veja V.G.2 e 8)

F. **Infecção.** Como esses neonatos cronicamente enfermos e desnutridos estão sob risco mais alto, os episódios de descompensação pulmonar e sistêmica devem suscitar avaliação de infecção. A monitoração por coloração de Gram de aspirados traqueais ajuda a distinguir entre colonização do tubo endotraqueal e traqueobronquite ou pneumonia (presença de microrganismos e neutrófilos). As infecções virais e fúngicas devem ser consideradas no contexto de febre ou pneumonia. Nos recém-nascidos com evoluções clínicas mais graves, freqüentemente obtemos culturas traqueais para possível infecção por *Ureaplasma* sp. e *Mycoplasma hominis* e, caso esses microrganismos sejam identificados, instituímos tratamento com eritromicina.

G. **Disfunção do sistema nervoso central (SNC).** Uma síndrome neurológica que se apresenta com sinais extrapiramidais foi descrita em neonatos com DPC.

H. **Perda auditiva.** As drogas ototóxicas (furosemida, gentamicina) e lesão isquêmica ou hipoxêmica do SNC elevam o risco de perda auditiva neurossensorial. Deve-se realizar triagem por meio das respostas auditivas do tronco encefálico à alta (veja o Cap. 35B).

I. **RP** (veja o Cap. 35A). Os neonatos de EBPN com DBP constituem o grupo de risco mais alto para RP. O uso de gotas oftálmicas contendo fenilefrina antes de exames oftalmológicos pode elevar a resistência das vias respiratórias em alguns neonatos com DPC.

J. **Nefrocalcinose** é documentada com freqüência na ultra-sonografia e foi relacionada com o uso de furosemida e possivelmente esteróides. Podem ocorrer hematúria e eliminação de cálculos. A maioria dos neonatos é assintomática, com resolução espontânea subseqüente, mas a função renal deve ser seguida (veja o Cap. 31).

K. **Prematuridade,** retenção inadequada de cálcio e fósforo e imobilização prolongada podem induzir osteoporose. A perda de cálcio devida à furosemida e aos corticosteróides também pode contribuir. Deve-se otimizar a suplementação de vitamina D, cálcio e fósforo (veja o Cap. 25B).

L. **Refluxo gastresofágico (RGE).** Tentamos documentar e tratar o RGE quando o refluxo ou aspiração contribui para a descompensação pulmonar, apnéia ou intolerância alimentar com baixo crescimento.

M. A **incidência de hérnia inguinal** é aumentada pela presença do processo vaginal persistente em neonatos de MBPN, particularmente meninos, com DPC. Se a hérnia for redutível, deve-se adiar a correção cirúrgica até que a função respiratória tenha melhorado. Anestesia raquiana em vez de geral evita a reintubação e apnéia pós-operatória.

N. **Atraso precoce do crescimento** pode advir de ingestão inadequada e dispêndio excessivo de energia e pode persistir após a resolução clínica da doença pulmonar. A suspensão prematura do oxigênio suplementar deve ser evitada porque pode contribuir para a redução do crescimento.

VII. **PLANEJAMENTO DA ALTA.** A escolha do momento da alta depende da disponibilidade de recursos de assistência domiciliar e da capacidade dos pais (veja o Cap. 16).

A. **Ganho ponderal e oxigenoterapia.** O oxigênio suplementar deve ser desmamado quando a Sao_2 se mantiver > 92 a 94%, nenhum período significativo de dessaturação ocorrer durante a alimentação e/ou o sono, ganho ponderal adequado for estabelecido e a função respiratória estiver estável (veja V.B e VI.N). Preferimos adiar a alta até que o oxigênio tenha sido suspenso. Contudo, se a suplementação de oxigênio a longo prazo parecer provável em um recém-nascido que esteja estável, crescendo e tenha cuidadores capazes, oferecemos a opção de oxigenoterapia domiciliar.

B. **Instrução.** A participação dos pais nos cuidados diários é vital à transição suave do hospital para a assistência domiciliar. Os pais devem ser instruídos em ressuscitamento cardiopulmonar (RCP) e nos sinais precoces de descompensação. O treinamento sobre uso do equipamento, administração de medicamentos e diretrizes nutricionais deve começar quando no princípio do planejamento da alta.

C. **Valores de referência.** Valores de referência dos sinais vitais, ganho ponderal diário, peso e perímetro cefálico, gases sanguíneos, Sao_2, hematócrito, eletrólitos e achados da radiografia de tórax e ECG devem ser documentados por ocasião da alta. Essas informações são úteis para avaliar alterações subseqüentes no estado clínico. Um exame oftalmológico e triagem auditiva devem ocorrer antes da alta.

VIII. **TRATAMENTO AMBULATORIAL**

A. **Oxigênio.** O oxigênio suplementar pode ser fornecido por cilindros ou concentrador de oxigênio. Os cilindros portáteis proporcionam mobilidade. O desmame baseia-se na avaliação periódica da Sao_2.

B. **Medicamentos.** Os neonatos tratados com diuréticos precisam de monitoração dos eletrólitos. Quando o recém-nascido está estável, permitimos que ele ganhe peso com a dose de diurético em mg/kg reduzida em 50% antes de suspender a droga. Os broncodilatadores são reduzidos gradualmente quando a função respiratória se mantém estável em ar ambiente. Os medicamentos nebulizados são suspensos por último. Os medicamentos suspensos devem permanecer disponíveis para uso precoce caso os sintomas recorram.

C. **Imunizações.** Além das imunizações básicas, os neonatos com DPC devem receber as vacinas pneumocócica e antiinfluenza e palizumab (Synagis) (veja o Cap. 23A).

D. **Nutrição.** O ganho de peso é um indicador sensível do bem-estar e deve ser monitorado estreitamente. Muitas vezes há necessidade de suplementação calórica para manter um bom crescimento após a alta. Na alta, suplementamos as calorias em uma fórmula de transição.

E. **Exposição passiva ao tabagismo.** Como o fumo no lar aumenta as doenças do trato respiratório em crianças, os pais de lactentes com DPC devem ser desencorajados a fumar e devem minorar a exposição da criança a ambientes contendo fumaça.

IX. **PROGNÓSTICO**

A. **Mortalidade.** Estima-se que a mortalidade seja de 10 a 20% durante o primeiro ano de vida. O risco aumenta com a duração da exposição a oxigênio e o nível de suporte ventilatório. A morte freqüentemente é causada por infecção. O risco de morte súbita pode estar aumentado, mas a causa é incerta.

B. **Morbidade a longo prazo**

1. **Pulmonar.** Taquipnéia, retrações, dispnéia, tosse e sibilos podem ser observados por meses ou anos em crianças seriamente afetadas. Embora possa ocorrer recuperação clínica completa, anormalidades

subjacentes da função pulmonar, troca gasosa e radiografia de tórax podem persistir até depois da adolescência. Desconhece-se o impacto de anormalidades leves persistentes da função e do crescimento na morbidade a longo prazo. A doença reativa das vias respiratórias é mais freqüente, e os lactentes com DPC correm risco aumentado de bronquiolite e pneumonia. A taxa de re-hospitalização por doença respiratória durante os primeiros 2 anos de vida é aproximadamente o dobro da taxa de lactentes controles equivalentes.

2. **Atraso do neurodesenvolvimento/**déficits neurológicos. A DBP não é claramente um fator preditivo independente de um desfecho neurológico adverso. Contudo, de fato existem diferenças comportamentais precoces entre neonatos de MBPN com DPC e controles com SDR. O prognóstico subseqüente varia amplamente; um a dois terços dos lactentes com DBP são normais aos 2 anos, e pode haver melhora subseqüente nos demais lactentes. Nossa experiência sugere que podem ocorrer atrasos significativos da coordenação motora e deficiência da percepção visual, em vez de QI geral inferior, com resultantes escores de Bayley médios 1 desvio-padrão abaixo da média normal aos 4 a 6 anos.
3. **Atraso do crescimento.** O grau de atraso do crescimento a longo prazo é inversamente proporcional ao peso ao nascer e provavelmente é influenciado pela gravidade e duração da DPC. O peso é o parâmetro mais afetado, e o perímetro cefálico, o menos afetado. Atraso do crescimento ocorre em um a dois terços desses lactentes aos 2 anos. Um terço de nossa população escolar está 3 desvios-padrão abaixo da média para a estatura e peso.

Leituras Sugeridas

Aly H. Is there a strategy for preventing bronchopulmonary dysplasia? Absence of evidence is not evidence of absence. *Pediatrics* 2007; 119(4):818–820.

Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8(1):1–91.

D'Alton M, Gross I, Bhandari V, Guest eds. BPD: State of the Art. *Semin Perinatol* 2006; 30(4):163–232.

Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the national institutes of health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116(6):1353–1360.

Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723–1729.

Kinsella JP, Greenough A, Abman SH, Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006; 367:1421–1431, www.thelancet.com.

Walsh MC, Szefler S, Davis J, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics* 2006; 117;S52–S56.

ASPIRAÇÃO DE MECÔNIO

24K

Leslie L. Harris e Ann R. Stark

I. HISTÓRICO

A. Causa. Hipoxia aguda ou crônica e/ou infecção podem suscitar a eliminação de mecônio *in utero*. Nesse contexto, arquejos pelo feto ou neonato que acaba de nascer podem causar aspiração de líquido amniótico contaminado por mecônio. A aspiração de mecônio antes ou durante o nascimento pode obstruir as vias respiratórias, interferir na troca gasosa e provocar dificuldade respiratória grave (veja a Fig. 24K.1).

B. Incidência. O líquido amniótico tinto de mecônio (LATM) complica o parto em aproximadamente 8 a 15% dos nascidos vivos. A incidência de LATM em neonatos pré-termo é muito baixa. A maioria dos recém-nascidos com LATM tem no mínimo 37 semanas de gestação, e a maioria dos neonatos tintos de mecônio é pós-matura e pequena para a idade gestacional. Cerca de 5% dos recém-nascidos com LATM desenvolvem a síndrome de aspiração de mecônio (SAM). O LATM está associado a aumento do risco de distúrbios respiratórios, e cerca de 50% desses neonatos precisarão de ventilação mecânica.

II. FISIOPATOLOGIA. O mecônio é um material estéril, verde-escuro, espesso e inodoro que resulta do acúmulo de restos no intestino fetal a partir do terceiro mês de gestação. Os componentes do mecônio incluem: água (72–80%), células descamadas do intestino e da pele, mucina gastrintestinal, pêlos de lanugem, material adiposo do verniz caseoso, líquido amniótico e secreções intestinais, glicoproteínas específicas do grupo sanguíneo e bile.

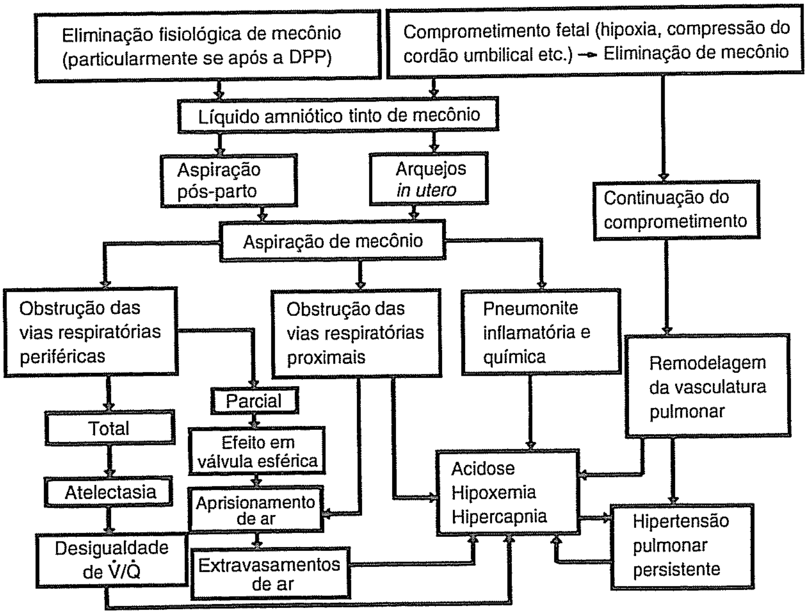


Fig. 24K.1. Fisiopatologia da aspiração de mecônio. DPP, data provável do parto; $\dot{V}/\dot{Q}$, relação ventilação-perfusão. (De Wiswell T, Bent RC. Meconium staining and the meconium aspiration syndrome: Unresolved issues. *Pediatr Clin North Am* 1993;40:955. Usado com permissão.)

A. **Eliminação de mecônio *in utero*.** O LATM pode resultar de um feto pós-termo com níveis de motilina crescentes e função gastrintestinal normal, estimulação vagal produzida por compressão do cordão umbilical e da cabeça ou sofrimento fetal *in utero*. O líquido amniótico que está levemente tinto de mecônio é descrito como *aquoso*. O líquido moderadamente tinto de mecônio é opaco sem partículas, e aquele com mecônio espesso e partículas às vezes é chamado de *sopa de ervilhas*.

B. **Aspiração de mecônio.** Na presença de sofrimento fetal, arquejos pelo feto podem levar à aspiração de mecônio antes, durante ou imediatamente após o parto. A SAM grave parece ser causada por processos intra-uterinos patológicos, principalmente hipoxia crônica, acidose e infecção. O mecônio foi encontrado nos pulmões de bebês natimortos e de neonatos que morreram logo após o nascimento sem história de aspiração no parto.

C. **Efeitos da aspiração de mecônio.** Quando aspirado para dentro do pulmão, o mecônio pode estimular a liberação de citocinas e substâncias vasoativas que resultam em respostas cardiovasculares e inflamatórias no feto e recém-nascido. O próprio mecônio, ou a resultante pneumonite química, obstrui mecanicamente as pequenas vias respiratórias e causa atelectasia, um efeito "em válvula esférica" e, por conseguinte, aprisionamento e possível extravasamento de ar. O mecônio aspirado induz vasoespasmo, hipertrofia da musculatura arterial pulmonar e hipertensão pulmonar, a qual suscita *shunt* direito-esquerda extrapulmonar através do canal arterial ou forame oval e piora a desigualdade da ventilação-perfusão ($\dot{V}/\dot{Q}$) levando a hipoxemia arterial grave. Um terço dos recém-nascidos com SAM apresenta hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN), que contribui para a mortalidade associada a essa síndrome (veja o Cap. 24F). O mecônio aspirado também inibe a função do surfactante.

D. **Classificação da doença respiratória.** A SAM leve é uma doença que requer oxigênio a $< 40\%$ durante < 48 horas. A SAM moderada exige oxigênio a $> 40\%$ por > 48 horas sem extravasamento de ar. A SAM grave exige ventilação assistida por > 48 horas, muitas vezes associada a HPPRN.

E. **Seqüelas.** A eliminação de mecônio *in utero* em neonatos a termo está associada a aumento do risco de mortalidade perinatal e neonatal, acidemia grave, necessidade de parto cesáreo, necessidade de terapia intensiva e administração de oxigênio e desfecho neurológico adverso. Os neonatos pré-termo que eliminam mecônio antes do parto sofrem efeitos adversos semelhantes, além de uma incidência mais alta de hemorragia intraventricular grau 3 ou 4, leucomalacia periventricular cística e paralisia cerebral.

III. PREVENÇÃO DE SAM

A. **Prevenção da eliminação de mecônio *in utero*.** As mães sob risco de insuficiência uteroplacentária incluem aquelas com pré-eclâmpsia ou hipertensão arterial, doença respiratória ou cardiovascular crônica,

crescimento uterino deficiente, gestação pós-termo e tabagismo intenso. Essas mulheres devem ser monitoradas estreitamente durante a gravidez. Deve-se monitorar a freqüência cardíaca fetal durante o trabalho de parto e, quando indicado, obter amostras sanguíneas do couro cabeludo fetal para determinar o pH.

B. Amnioinfusão. O uso de amnioinfusão nas gestantes cujo trabalho de parto é complicado por LATM não reduz a morbidade neonatal relacionada com a aspiração de mecônio, porém a técnica trata eficazmente as desacelerações variáveis repetitivas da freqüência cardíaca fetal ao aliviar a compressão do cordão umbilical durante o parto. Um estudo randomizado grande de amnioinfusão para mulheres com líquido tinto de mecônio espesso com ou sem desacelerações variáveis da freqüência cardíaca fetal mostrou ausência de redução do risco de SAM moderada ou grave, morte perinatal ou parto cesáreo. Contudo, o estudo não teve potência adequada para determinar de maneira definitiva se a amnioinfusão pode beneficiar o grupo com desacelerações variáveis.

C. Momento de ocorrência e via do parto. Nas gestações que prosseguem além da data prevista do parto, a indução com 41 semanas ajuda a prevenir SAM ao evitar a eliminação de mecônio. O tipo de parto não parece influenciar significativamente o risco de aspiração.

IV. MANEJO DOS RECÉM-NASCIDOS COM LÍQUIDO AMNIÓTICO TINTO DE MECÔNIO. A aspiração orofaríngea e nasofaríngea no períneo e a intubação traqueal rotineira e aspiração de mecônio em neonatos vigorosos não são eficazes na prevenção de SAM. Os neonatos devem ser avaliados, e a intervenção reservada para aqueles que se apresentam deprimidos ou têm dificuldade respiratória.

A. Avaliação inicial. Em um parto complicado por LATM, o clínico deve determinar se o recém-nascido está vigoroso, o que é demonstrado por freqüência cardíaca > 100 batimentos por minuto, respiração espontânea e bom tônus (movimentos espontâneos ou algum grau de flexão). Em 20 a 30% dos casos, o neonato está deprimido.

1. Se o neonato parecer vigoroso, deve-se prestar assistência rotineira, seja qual for a consistência do mecônio.
2. Se sobrevier dificuldade respiratória ou o neonato tornar-se deprimido, deve-se intubar a traquéia sob laringoscopia direta e realizar aspiração intratraqueal. A visualização das cordas vocais sem o procedimento de aspiração não é adequada porque pode haver uma quantidade significativa de mecônio embaixo das cordas.
3. Nos casos duvidosos, é mais seguro realizar intubação e aspiração, pois a SAM pode ocorrer em neonatos que nascem com líquido amniótico levemente tinto de mecônio.

B. Técnica de aspiração

1. O recém-nascido deve ser colocado sob aquecedor radiante e receber oxigênio em fluxo livre.
2. Adie as manobras para secar e estimular o neonato, bem como o esvaziamento do conteúdo gástrico até que ele esteja estabilizado.
3. Um clínico (p. ex., pediatra, anestesiologista, enfermeiro de treinamento avançado) deve intubar a traquéia sob laringoscopia direta, de preferência antes que os esforços inspiratórios tenham começado. Em neonatos a termo, emprega-se um tubo endotraqueal com diâmetro interno de 3,0 ou 3,5 mm.
4. Após intubação, o tubo é conectado a um aspirador de parede à pressão de 80 a 100 mm Hg por meio de adaptador plástico (Neotech Meconium Aspirator, Neotech Products, Chatsworth, CA). Aspiração contínua é aplicada enquanto o tubo é retirado; repete-se o procedimento até que a traquéia esteja limpa ou seja necessário instituir ressuscitamento.
5. Se possível, evite ventilação com pressão positiva até que a aspiração traqueal seja realizada.

C. As **complicações da intubação** incluem sangramento, laringoespasmo, estridor, apnéia e cianose. O procedimento deve ser realizado rapidamente, e a ventilação com oxigênio instituída antes que ocorra bradicardia significativa. O estado geral do neonato não deve ser ignorado em tentativas persistentes de limpar a traquéia. Como alguns esforços inspiratórios pelo recém-nascido deslocarão o mecônio da traquéia para as vias respiratórias menores, tentativas exaustivas de removê-lo são impróprias.

V. MANEJO DA SAM

A. Observação. Os neonatos que estão deprimidos ao nascimento e tiveram mecônio removido da traquéia estão sob risco de pneumonia por aspiração de mecônio e devem ser observados estreitamente quanto a dificuldade respiratória.

1. Uma radiografia de tórax ajuda a identificar os neonatos que têm maior probabilidade de apresentar dificuldade respiratória, embora um número significativo de neonatos assintomáticos exiba achados anormais na radiografia. Os achados radiográficos clássicos são infiltrados irregulares, difusos e assimétricos, áreas de condensação e hiperinsuflação.
2. A monitoração da saturação de oxigênio durante esse período auxilia na avaliação da gravidade do estado do recém-nascido e previne hipoxemia.

B. Assistência rotineira

1. O recém-nascido deve ser mantido em ambiente térmico neutro, e a estimulação tátil minimizada.
2. Os níveis sanguíneos de glicose e cálcio devem ser medidos e, se necessário, corrigidos. Os neonatos com depressão grave podem ter acidose metabólica intensa, que às vezes precisa ser corrigida.
3. Deve-se restringir a taxa hídrica o máximo possível para prevenir edemas cerebral e pulmonar.

4. Os neonatos também podem precisar de tratamento específico da hipotensão e do baixo débito cardíaco, incluindo medicamentos cardiotônicos como a dopamina.
5. Suporte circulatório com solução salina a 0,9% ou concentrado de hemácias deve ser fornecido nos pacientes com oxigenação limítrofe. Nos neonatos com necessidades de oxigênio e ventilação consideráveis, geralmente mantemos a concentração de hemoglobina acima de 15 g/dL (hematócrito acima de 40%).
6. A função renal deve ser monitorada continuamente (veja o Cap. 27C).

C. **Oxigenoterapia.** O manejo da hipoxemia deve ser realizado por meio de aumento da concentração de oxigênio inspirado e monitoração dos gases e pH sanguíneos. Em geral, um cateter arterial permanente é essencial para a coleta de amostras. É crucial fornecer oxigênio suficiente, porque insultos hipóxicos repetidos podem suscitar vasoconstrição pulmonar ativa e contribuir para o desenvolvimento de HPPRN.

D. **Ventilação assistida**

1. **Pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP).** Se as necessidades de FiO_2 ultrapassarem 0,40, pode-se considerar uma prova terapêutica com CPAP. A CPAP freqüentemente é proveitosa, e as pressões apropriadas devem ser individualizadas em cada neonato. Contudo, a CPAP às vezes agrava o aprisionamento de ar e deve ser instituída com cautela se hiperinsuflação for evidente clínica ou radiologicamente.
2. **Ventilação mecânica.** Os neonatos com doença muito grave podem ter anormalidades intensas da troca gasosa. A ventilação mecânica é indicada se houver retenção excessiva de dióxido de carbono ($PaCO_2$ > 60 mm Hg) ou hipoxemia persistente (PaO_2 < 50 mm Hg).
   a. Nesses neonatos, pressões inspiratórias mais altas (cerca de 30–35 cm H_2O) são necessárias mais freqüentemente do que naqueles com síndrome de desconforto respiratório; a pressão expiratória final positiva (PEEP) empregada (em geral, 3–6 cm H_2O) deve depender da resposta individual. Deve-se permitir tempo expiratório adequado para evitar aprisionamento de ar distal às vias respiratórias parcialmente obstruídas.
   b. Parâmetros iniciais úteis são tempo inspiratório de 0,4 a 0,5 segundo e freqüência de 20 a 25 incursões por minuto. Alguns neonatos respondem melhor à ventilação convencional em freqüências mais rápidas, com tempos inspiratórios de apenas 0,2 segundo.
   c. A ventilação de alta freqüência com respiradores a jato ou osciladores pode ser bem-sucedida em recém-nascidos com SAM grave que não melhoram sob ventilação convencional, e naqueles que apresentam síndromes de extravasamento de ar. Não existem estudos controlados randomizados prospectivos comparando a eficácia dos diversos modos ventilatórios na SAM.
   d. O uso de sedação e relaxamento muscular é oportuno em alguns neonatos que precisam de ventilação mecânica.

E. **Medicação**

1. **Antibióticos.** A distinção entre pneumonia bacteriana e aspiração de mecônio com base na evolução clínica e nos achados da radiografia de tórax pode ser difícil. Embora poucos neonatos com SAM tenham infecções documentadas, antibióticos de amplo espectro (p. ex., ampicilina e gentamicina) geralmente são indicados naqueles cuja radiografia de tórax exibe um infiltrado. Devem-se obter hemoculturas para identificar doença bacteriana, se presente, e determinar a duração da antibioticoterapia.
2. **Surfactante.** A atividade de surfactante endógeno pode ser inibida por mecônio. O tratamento da SAM com surfactante pode melhorar a oxigenação e reduzir as complicações pulmonares e a necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Não utilizamos surfactante rotineiramente para tratar neonatos com SAM. Contudo, nos recém-nascidos cujo estado clínico continua a deteriorar e que exigem suporte crescente, a administração de surfactante pode ser proveitosa. Não recomendamos a remoção de mecônio dos pulmões por meio de lavagem broncoalveolar com surfactante.
3. **Corticosteróides.** Não recomendamos o uso de corticosteróides na SAM, ma propôs-se essa intervenção para reduzir a inflamação induzida pelo mecônio e minorar a vasoconstrição pulmonar mediada por prostaglandinas.

F. **Complicações**

1. **Extravasamento de ar.** Pneumotórax ou pneumomediastino ocorre em 15 a 33% dos pacientes com SAM. Os extravasamentos de ar são mais freqüentes na presença de ventilação mecânica, especialmente no contexto de aprisionamento de ar. É necessário manter alto índice de suspeição para extravasamento de ar. Deve haver equipamento disponível para evacuar um pneumotórax imediatamente (veja o Cap. 24E).
2. A **HPPRN** está associada à SAM em um terço dos casos e contribui para a mortalidade dessa síndrome (veja o Cap. 24F). De acordo com a intensidade da hipoxemia, deve-se realizar ecocardiograma para avaliar até que ponto o *shunt* direito-esquerda está contribuindo para a hipoxemia geral do recém-nascido e excluir a etiologia de cardiopatias congênitas. Nos neonatos gravemente enfermos com SAM e HPPRN, o óxido nítrico inalante (NOi) reduz a necessidade de ECMO.
3. **Seqüelas pulmonares.** Cerca de 5% dos sobreviventes necessitam de oxigênio suplementar ao 1 mês de idade, e uma proporção substancial tem função pulmonar anormal, incluindo capacidade residual funcional aumentada, reatividade das vias respiratórias e incidência mais alta de pneumonia.

Leituras Sugeridas

Ahanya SN, Lakshmanan J, Morgan B, et al. Meconium passage in utero: Mechanisms, consequences, and management. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60:45–56.

Fraser WD, Hofmeyr J, Lede R, The Amnioinfusion Trial Group. Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:909–917.

Velaphi S, Vidyasagar D. Intrapartum and postdelivery management of infants born to mothers with meconium-stained amniotic fluid: Evidence-based recommendations. *Clin Perinatol* 2006; 33:29–42.

25 CARDIOPATIAS

Stephanie Burns Wechsler e Gil Wernovsky

I. **INTRODUÇÃO.** No início do século XX, o Dr. William Osler escreveu em seu livro de medicina que as cardiopatias congênitas tinham "interesse clínico limitado, pois em grande proporção dos casos a anomalia é incompatível com a vida, e, em outros, nada pode ser feito para remediar o defeito, nem mesmo aliviar os sintomas". Desde 1938, quando o Dr. Robert Gross realizou a primeira ligadura bem-sucedida de persistência do canal arterial (PCA) em uma menina de 7 anos no Children's Hospital, Boston (com estadia pós-operatória de 17 dias, 12 dos quais foram por "interesse geral no caso"), as perspectivas das crianças com cardiopatias congênitas melhoraram sobremodo. Esse progresso notável advém de avanços sinérgicos em cardiologia pediátrica e fetal, cirurgia cardíaca, neonatologia, anestesia cardíaca, terapia intensiva e enfermagem.

Nas lesões críticas, o prognóstico final do paciente depende em parte (i) da investigação tempestiva e precisa da anomalia estrutural e (ii) da avaliação e do ressuscitamento da lesão orgânica secundária. Portanto, é fundamental que pediatras e neonatologistas sejam capazes de avaliar rapidamente e participar da assistência médica inicial de recém-nascidos com cardiopatia congênita. Uma abordagem multidisciplinar envolvendo os serviços de diversos especialistas é freqüentemente necessária, sobretudo porque um quinto dos pacientes com cardiopatia congênita grave é prematuro e/ou pesa < 2.500 g ao nascimento. Embora esses neonatos (como um grupo) possam ter uma mortalidade cirúrgica um pouco mais alta do que os neonatos a termo, os efeitos secundários da lesão não-operada sobre o coração, pulmões e cérebro podem ser bastante intensos. Essas alterações secundárias podem incluir insuficiência cardíaca congestiva (ICC) crônica, atraso do crescimento, infecções freqüentes, alterações vasculares pulmonares irreversíveis, atraso do desenvolvimento cognitivo ou déficits neurológicos focais. Por essas razões, no Children's Hospital em Boston, a correção cirúrgica primária é realizada no início da vida, muitas vezes no período neonatal. Este capítulo pretende ser um guia prático para a avaliação e o manejo iniciais, por pediatras e neonatologistas, de recém-nascidos e lactentes suspeitos de cardiopatia congênita. Para uma discussão detalhada das lesões individuais, o clínico deve consultar os livros-texto atuais de cardiologia pediátrica e cirurgia cardíaca.

II. **INCIDÊNCIA E SOBREVIDA.** A incidência de cardiopatias congênitas estruturais moderadas a graves é de 6 a 8 por 1.000 nascidos vivos. Essa incidência tem se mantido relativamente constante ao longo dos anos e em diferentes regiões do mundo. As taxas de incidência recentes mais altas parecem decorrer da inclusão de formas mais triviais de cardiopatia congênita, como comunicações interventriculares diminutas que são detectadas mais freqüentemente por ecocardiograma de alta sensibilidade. Os dados do New England Regional Infant Cardiac Program sugerem que aproximadamente 3 por 1.000 nascidos vivos têm uma cardiopatia que resulta em morte ou requer cateterismo cardíaco ou cirurgia durante a primeira década de vida. A maioria desses neonatos com cardiopatia congênita é identificada até o fim do período neonatal. O Quadro 25.1 resume as lesões cardíacas congênitas mais comuns que se apresentam nas primeiras semanas de vida. Avanços recentes nos exames de imagem diagnósticos, cirurgia cardíaca e terapia intensiva reduziram os riscos cirúrgicos para muitas lesões complexas; a mortalidade hospitalar após todas as formas de cirurgia cardíaca neonatal diminuiu significativamente na última década.

III. **APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DAS CARDIOPATIAS CONGÊNITAS NO RECÉM-NASCIDO.** A época de apresentação e a sintomatologia associada dependem (i) da natureza e gravidade do defeito anatômico, (ii) dos efeitos *in utero* (se algum) da lesão estrutural e (iii) das alterações na fisiologia cardiovascular secundárias aos efeitos da circulação transicional: **fechamento do canal arterial** e **queda da resistência vascular pulmonar.** Este capítulo dedica-se principalmente às anormalidades cardiovasculares com efeitos críticos no período neonatal.

Nas primeiras semanas de vida, as muitas formas heterogêneas de cardiopatia apresentam-se em um número surpreendentemente limitado de quadros clínicos (sem ordem particular e não mutuamente exclusivos): (i) cianose; (ii) ICC (sendo a apresentação mais extrema com colapso cardiovascular ou choque); (iii) sopro cardíaco assintomático; e (iv) arritmia. Com freqüência crescente, os neonatos com cardiopatia congênita têm sido diagnosticados antes do parto por ecocardiograma fetal e, em conseqüência, nascem com um diagnóstico presuntivo para serem assistidos por uma equipe preparada de médicos e enfermeiros. Em muitos recém-nascidos, contudo, a cardiopatia congênita só é suspeitada após o nascimento. O clínico pode afastar-se do diagnóstico de cardiopatia devido ao relato de ultra-sonografia pré-natal "normal" realizada com fins de triagem. Por fim, o diagnóstico de "cardiopatia" jamais deve desviar o clínico de uma avaliação não-cardíaca completa com pes-

QUADRO 25.1 Cinco Principais Diagnósticos que se Apresentam em Diferentes Idades*

Diagnóstico	Percentagem de pacientes
Idade à internação: 0–6 dias (n = 537)	
D-Transposição das grandes artérias	19
Ventrículo esquerdo hipoplásico	14
Tetralogia de Fallot	8
Coarctação da aorta	7
Comunicação interventricular	3
Outros	49
Idade à internação: 7–13 dias (n = 195)	
Coarctação da aorta	16
Comunicação interventricular	14
Ventrículo esquerdo hipoplásico	8
D-Transposição das grandes artérias	7
Tetralogia de Fallot	7
Outros	48
Idade à internação: 14–28 dias (n = 177)	
Comunicação interventricular	16
Coarctação da aorta	12
Tetralogia de Fallot	7
D-Transposição das grandes artérias	7
Persistência do canal arterial	5
Outros	53

*Reimpresso com permissão de Flanagan MF, Yeager SB, Weindling SN. Cardiac disease. In: MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK, eds. *Avery's neonatology: Pathophysiology and management of the newborn,* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

quisa minuciosa de problemas médicos adicionais ou secundários — alguns neonatos com cardiopatia congênita complexa e hipoxemia recebem atenção insuficiente na avaliação inicial e continuada à adequação das vias respiratórias e ventilação.

A. Cianose

1. **Achados clínicos.** Cianose (coloração azulada da pele e mucosas) é um dos sinais mais comuns de apresentação das cardiopatias congênitas no recém-nascido. Embora a cianose geralmente indique hipoxemia subjacente (nível reduzido de saturação arterial de oxigênio), existem alguns casos em que a cianose está associada a saturação arterial de oxigênio normal. Dependendo da cor da pele, a cianose não é clinicamente evidente até que haja > 3 g/dL de hemoglobina **dessaturada** no sistema arterial. Portanto, o grau de cianose visível depende da intensidade da hipoxemia (que determina o percentual de saturação de oxigênio) e da concentração de hemoglobina. Por exemplo, considere dois neonatos com graus similares de hipoxemia — ambos têm saturação arterial de oxigênio de 85%. O recém-nascido policitêmico (hemoglobina de 22 g/dL) terá 3,3 g/dL (15% de 22) de hemoglobina dessaturada e será mais facilmente reconhecido com cianose do que o neonato anêmico (hemoglobina de 10 g/dL), que terá apenas 1,5 g/dL (15% de 10) de hemoglobina dessaturada. Uma observação adicional: a cianose central verdadeira deve ser um achado generalizado (isto é, não acrocianose, coloração azulada apenas das mãos e dos pés, que é normal em recém-nascidos).

   Como a definição da presença de cianose à inspeção visual pode ser difícil pelas razões mencionadas, houve interesse recente em acrescentar a oximetria de pulso rotineira dos membros inferiores como exame de triagem para cardiopatias congênitas de outro modo assintomáticas. Os dados são conflitantes sobre a eficácia e relação custo/benefício desse método de triagem, mas parece ser mais eficaz quando a medição da oximetria de pulso é realizada em um membro inferior do neonato de > 24 horas de idade, com avaliação adicional por ecocardiograma para resultados < 95% em ar ambiente.

2. **Diagnóstico diferencial.** A diferenciação entre causas cardíacas e respiratórias de cianose na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) é um problema comum. Os distúrbios pulmonares freqüentemente são a causa de cianose no recém-nascido em virtude de *shunt* direito-esquerda intrapulmonar. Uma doença pulmonar primária (pneumonia, doença da membrana hialina, malformações arteriovenosas pulmonares etc.); pneumotórax; obstrução das vias respiratórias; compressão extrínseca dos pulmões

(hérnia diafragmática congênita, derrames pleurais etc.); e anormalidades do sistema nervoso central podem produzir graus variáveis de hipoxemia que se manifesta como cianose no neonato. O Cap. 24 fornece um diagnóstico diferencial mais completo das causas pulmonares de cianose. Por fim, cianose clínica pode ocorrer no neonato sem hipoxemia na presença de metemoglobinemia ou policitemia marcante. O Quadro 25.2 resume o diagnóstico diferencial de cianose no recém-nascido.

A cianose devida a cardiopatias congênitas pode ser agrupada genericamente nas lesões com (i) hipofluxo sanguíneo pulmonar e *shunt* direito-esquerda intracardíaco e (ii) normo ou hiperfluxo sanguíneo pulmonar com mistura intracardíaca (total ou parcial) dos retornos venosos sistêmico e pulmonar. As lesões específicas e o tratamento de cada lesão são descritos em mais detalhes na seção V.

QUADRO 25.2 Diagnóstico Diferencial de Cianose no Recém-nascido

Lesões cardíacas primárias
- Hipofluxo sanguíneo pulmonar, *shunt* direito-esquerda intracardíaco
  - Estenose pulmonar crítica
  - Atresia tricúspide
  - Atresia pulmonar/septo ventricular intacto
  - Tetralogia de Fallot
  - Anomalia de Ebstein
  - Conexão venosa pulmonar anômala total com obstrução
- Normo- ou hiperfluxo sanguíneo pulmonar, mistura intracardíaca
  - Síndrome do coração esquerdo hipoplásico
  - Transposição das grandes artérias
  - Tronco arterioso
  - Tetralogia de Fallot/atresia pulmonar
  - Canal atrioventricular comum total
  - Conexão venosa pulmonar anômala total sem obstrução
  - Outros complexos de ventrículo único

Lesões pulmonares (*shunt* direito-esquerda intrapulmonar) (veja o Cap. 24)
- Doença pulmonar parenquimatosa primária
  - Síndromes de aspiração (p. ex., mecônio e sangue)
  - Síndrome de desconforto respiratório
  - Pneumonia
- Obstrução das vias respiratórias
  - Estenose ou atresia das cóanas
  - Síndrome de Pierre Robin
  - Estenose traqueal
  - Alça pulmonar
  - Síndrome da valva pulmonar ausente
- Compressão extrínseca dos pulmões
  - Pneumotórax
  - Enfisema intersticial ou lobar pulmonar
  - Quilotórax ou outros derrames pleurais
  - Hérnia diafragmática congênita
  - Distrofias ou displasia torácicas
- Hipoventilação
  - Lesões do sistema nervoso central
  - Doenças neuromusculares
  - Sedação
  - Sepse
- Malformações arteriovenosas pulmonares

Hipertensão pulmonar persistente (veja o Cap. 24F)

Cianose com Po_2 normal
- Metemoglobinemia
- Policitemia*

*No caso de policitemia esses neonatos têm pletora e congestão venosa nas partes distais dos membros, o que lhes dá o aspecto de cianose distal; esses neonatos não têm hipoxemia (veja o texto).

B. ICC

1. **Achados clínicos.** A ICC no neonato (ou em paciente de qualquer idade) é um diagnóstico **clínico** definido com base na presença de certos sinais e sintomas em vez de achados radiográficos ou laboratoriais (embora estes possam ser evidências que fortalecem o diagnóstico). Os sinais e sintomas de ICC surgem quando o coração é incapaz de satisfazer as demandas metabólicas dos tecidos. Os achados clínicos freqüentemente decorrem de mecanismos homeostáticos que tentam compensar esse desequilíbrio. Nos estágios incipientes, o recém-nascido pode ter taquipnéia e taquicardia com aumento do esforço respiratório, estertores, hepatomegalia e retardo do enchimento capilar. Ao contrário dos adultos, raramente se observa edema. Pode haver sudorese, dificuldades alimentares e atraso do crescimento. Por fim, a ICC pode apresentar-se agudamente com colapso cardiorrespiratório, particularmente nas lesões "do lado esquerdo" (veja V.A). A *hidropisia fetal* é uma forma extrema de ICC intra-uterina.
2. **Diagnóstico diferencial.** A idade em que a ICC aparece depende da hemodinâmica da lesão implicada. Quando a insuficiência cardíaca ocorre nas primeiras semanas de vida, o diagnóstico diferencial inclui (i) lesão estrutural causando sobrecarga intensa de pressão e/ou volume, (ii) lesão miocárdica primária causando disfunção miocárdica ou (iii) arritmia. O Quadro 25.3 resume o diagnóstico diferencial do recém-nascido com ICC.

C. Sopro cardíaco. Os sopros cardíacos são comumente auscultados ao exame físico de neonatos. As estimativas da prevalência de sopros cardíacos em recém-nascidos variam amplamente de $< 1\%$ a $> 50\%$, de acordo com o estudo. Os sopros audíveis em neonatos nos primeiros dias de vida muitas vezes estão associados a cardiopatia estrutural de algum tipo, e, portanto, necessitam de avaliação adicional, particularmente se houver outros sintomas clínicos.

Os sopros patológicos tendem a aparecer em idades típicas. A estenose de valva semilunar (sopros de ejeção sistólicos) e de insuficiência de valva atrioventricular (sopros de regurgitação sistólicos) tendem a ser observados imediatamente após o nascimento, no primeiro dia de vida. Por outro lado, os sopros devidos a lesões com *shunt* esquerdo-direita (sopro regurgitativo sistólico de comunicação interventricular ou sopro

QUADRO 25.3 Diagnóstico Diferencial de Insuficiência Cardíaca Congestiva no Recém-nascido

- **Sobrecarga de pressão**
  - Estenose aórtica
  - Coarctação da aorta
- **Sobrecarga de volume**
  - *Shunt* esquerdo-direita ao nível dos grandes vasos
    - Persistência do canal arterial
    - Janela aorticopulmonar
    - Tronco arterioso
    - Tetralogia de Fallot, atresia pulmonar com múltiplos colaterais aorticopulmonares
  - *Shunt* esquerdo-direita ao nível dos ventrículos
    - Comunicação interventricular
    - Canal atrioventricular comum
    - Ventrículo único sem estenose pulmonar (inclui a síndrome do coração esquerdo hipoplásico)
  - Malformações arteriovenosas
- **Sobrecarga de pressão e volume combinadas**
  - Interrupção do arco aórtico
  - Coarctação da aorta com comunicação interventricular
  - Estenose aórtica com comunicação interventricular
- **Disfunção miocárdica**
  - Primária
    - Miocardiopatias
      - Erros inatos do metabolismo
      - Genéticas
    - Miocardite
  - Secundária
    - Taquiarritmias incessantes
    - Asfixia perinatal
    - Sepse
    - Obstrução valva intra-uterina grave (p. ex., estenose aórtica)
    - Fechamento prematuro do canal arterial

contínuo de PCA) podem tornar-se audíveis apenas na segunda a quarta semanas de vida, quando a resistência vascular pulmonar diminui e o *shunt* esquerdo-direita aumenta. Logo, a **idade do paciente** em que o sopro é descoberto e a **característica do sopro** constituem indícios importantes da natureza da malformação.

D. Arritmias. Veja adiante, na seção VIII, Arritmias, uma descrição detalhada da identificação e do manejo do recém-nascido com arritmia.

E. Ecocardiograma fetal. É cada vez mais comum que bebês nasçam com o diagnóstico de uma provável cardiopatia congênita devido ao uso difuso da ultra-sonografia obstétrica e do ecocardiograma fetal. Essa previsão pode ser valiosa para a equipe de médicos que assistirá a mãe e o recém-nascido, pois orientará os planos da assistência pré-natal, o local e o momento do parto, bem como a assistência perinatal imediata do neonato. A época recomendada para o ecocardiograma fetal é 18 a 20 semanas de gestação, embora se possam obter imagens razoáveis a partir de 16 semanas, e pode-se utilizar a ultra-sonografia transvaginal para fins diagnósticos em fetos no primeiro trimestre. O Quadro 25.4 resume as indicações do ecocardiograma fetal. É importante ressaltar, porém, que a maioria dos casos de cardiopatia congênita diagnosticada no pré-natal ocorre em gestações sem fatores de risco conhecidos. A maioria das formas graves de cardiopatia congênita é diagnosticada precisamente pelo ecocardiograma fetal. Coarctação da aorta, comunicações interatriais e interventriculares pequenas, retorno venoso pulmonar anômalo total e estenose aórtica ou pulmonar leve são anormalidades que podem passar despercebidas pelo ecocardiograma fetal. Em geral, nas cardiopatias congênitas complexas, a principal anormalidade é detectada; contudo, a extensão completa da malformação cardíaca será mais bem definida nos exames pós-natais.

As taqui ou bradiarritmias fetais (intermitentes ou persistentes) são detectáveis em ultra-sonografias obstétricas de triagem rotineiras; esse achado deve suscitar o ecocardiograma fetal mais completo para excluir uma cardiopatia estrutural associada, avaliar a função ventricular fetal e definir melhor a arritmia.

O ecocardiograma fetal permitiu maior compreensão da evolução *in utero* de algumas formas de cardiopatia congênita. Isso, por sua vez, abriu a possibilidade de intervenção cardíaca fetal. Os sucessos re-

QUADRO 25.4 Indicações do Ecocardiograma Fetal

Indicações relacionadas com o feto
- Suspeita de cardiopatia congênita no ultra-som de triagem
- Anomalia cromossômica fetal
- Anomalia anatômica extracardíaca fetal
- Arritmia cardíaca fetal
  - Bradicardia persistente
  - Taquicardia persistente
  - Ritmo irregular
- Hidropisia fetal não-imune

Indicações relacionadas com a mãe
- Cardiopatia congênita
- Doença metabólica materna
  - Diabetes mellitus
  - Fenilcetonúria
- Doença reumática materna (como lúpus eritematoso sistêmico)
- Exposições ambientais da mãe
  - Álcool
  - Medicamentos teratogênicos para o coração
    - Anfetaminas
    - Anticonvulsivantes
      - Fenitoína
      - Trimetadiona
      - Carbamazepina
      - Valproato
  - Isotretinoína
  - Carbonato de lítio
- Infecção viral materna
  - Rubéola

Indicações relacionadas com a família
- Criança prévia ou genitor com cardiopatia congênita
- Criança prévia ou genitor com doença genética associada a cardiopatia congênita

centes em casos selecionados de intervenção cardíaca fetal sugerem que esse é um método novo e promissor de tratamento das cardiopatias congênitas.

IV. AVALIAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO SUSPEITO DE CARDIOPATIA CONGÊNITA.

IV. AVALIAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO SUSPEITO DE CARDIOPATIA CONGÊNITA. Conforme mencionado, a suspeita de cardiopatia congênita no recém-nascido sucede tipicamente alguns cenários clínicos. Infelizmente, o colapso circulatório não é uma forma incomum de apresentação do neonato acometido. Deve-se enfatizar que **o tratamento de emergência do choque precede o diagnóstico anatômico definitivo.** Embora a sepse possa ser suspeitada e tratada, os sinais de baixo débito cardíaco sempre devem alertar o médico assistente para a possibilidade provável de uma cardiopatia congênita.

A. Avaliação inicial

1. **Exame físico.** Um exame físico completo fornece indícios importantes do diagnóstico anatômico. Examinadores inexperientes freqüentemente se concentram na presença ou ausência de sopros cardíacos, mas devem-se obter muitas outras informações durante um exame detalhado. Aprende-se muito pela simples inspeção visual do recém-nascido. A cianose pode evidenciar-se primeiro à inspeção das mucosas e/ou leitos ungueais (veja III.A.1). Mosqueamento da pele e/ou uma cor pálida e acinzentada são indícios significativos de comprometimento cardiovascular grave e choque incipiente. Durante a observação do neonato, deve-se prestar atenção ao padrão respiratório, incluindo o trabalho da respiração e o uso dos músculos acessórios.

   Antes da ausculta, a palpação das partes distais dos membros com atenção à temperatura e ao enchimento capilar é fundamental. O neonato frio com enchimento capilar tardio sempre deve ser avaliado à procura de uma cardiopatia congênita grave. À palpação das partes distais dos membros, verifique a presença e características dos pulsos distais. Pulsos distais diminuídos ou ausentes são altamente sugestivos de obstrução do arco aórtico. A palpação do precórdio pode fornecer um indício relevante da presença de cardiopatias congênitas. Um frêmito precordial geralmente indica obstrução pelo menos moderada do trato de saída pulmonar ou aórtico, porém uma comunicação interventricular restritiva com hipotensão ventricular direita pode apresentar-se com achado semelhante. O precórdio hiperdinâmico sugere *shunt* esquerdo-direita significativo.

   Durante a ausculta, o examinador deve primeiro prestar atenção na freqüência cardíaca, notando sua regularidade e/ou variabilidade. As bulhas cardíacas, particularmente a segunda, também podem fornecer indícios do diagnóstico final. Uma segunda bulha desdobrada é um marcador especialmente importante da existência de duas valvas semilunares, embora muitas vezes seja difícil ter certeza do desdobramento de B2 com a freqüência cardíaca rápida do recém-nascido. A diferenciação entre B3 e B4 é um desafio no neonato taquicárdico; contudo, um ritmo de galope de uma das duas é incomum e sugere a possibilidade de *shunt* esquerdo-direita significativo ou disfunção miocárdica. Os cliques de ejeção sugerem estenose da valva pulmonar ou aórtica.

   A presença e a intensidade de sopros sistólicos podem ser bastante úteis ao esclarecimento do tipo e da gravidade do diagnóstico anatômico subjacente; os sopros sistólicos geralmente decorrem de (i) estenose de valva semilunar ou de trato de saída, (ii) insuficiência de valva atrioventricular ou (iii) *shunt* através de uma comunicação septal. Os sopros diastólicos **sempre** indicam patologia cardiovascular. Para uma descrição mais completa da ausculta cardíaca, o leitor pode consultar um dos livros de cardiologia citados no fim do capítulo, nas leituras sugeridas.

   Uma pesquisa cuidadosa de outras anomalias é essencial, pois as cardiopatias congênitas são acompanhadas de pelo menos uma malformação extracardíaca em 25% dos casos. O Quadro 25.5 resume as malformações e síndromes cromossômicas comumente associadas às cardiopatias congênitas.

2. **Pressão arterial nos quatro membros.** A medição da pressão arterial deve ser realizada nos braços e nas pernas. Geralmente se utiliza um equipamento de medição automatizada (Dynamap), mas em um recém-nascido pequeno com pulsos difíceis de palpar, a medição manual da pressão arterial com amplificação por Doppler pode ser essencial para uma medição precisa. Uma pressão sistólica que seja > 10 mm Hg mais alta nos membros superiores em comparação com os membros inferiores é anormal e sugere coarctação da aorta, hipoplasia do arco aórtico ou interrupção do arco aórtico. Deve-se ressaltar que um gradiente da pressão arterial sistólica é bastante específico de anormalidade do arco aórtico mas insensível; um gradiente da pressão arterial sistólica não estará presente no neonato com anormalidade do arco cujo canal arterial seja persistente e não restritivo. Portanto, a ausência de gradiente da pressão sistólica no recém-nascido **não** exclui de maneira definitiva a coarctação ou outras anormalidades do arco aórtico, mas a presença de gradiente da pressão sistólica é diagnóstica de uma anormalidade do arco aórtico.

3. **Radiografia de tórax.** Devem-se obter incidências frontal e em perfil (se possível) do tórax. Em lactentes, particularmente recém-nascidos, pode ser difícil determinar o tamanho do coração em virtude do timo sobrejacente. No entanto, obtêm-se informações úteis na radiografia de tórax. Além do tamanho do coração, deve-se registrar a posição das vísceras e do coração (a dextrocardia e o *situs inversus* são freqüentemente acompanhados de cardiopatia congênita). Com freqüência é possível determinar o lado do arco aórtico (direito ou esquerdo); um arco aórtico no lado direito está associado a cardiopatia congênita em > 90% dos pacientes. Campos pulmonares hipertransparentes ou pouco perfundidos sugerem hipofluxo sanguíneo pulmonar, ao passo que campos pulmonares difusamente opacos representam hiperfluxo sanguíneo pulmonar ou hipertensão atrial esquerda significativa.

QUADRO 25.5 **Anomalias Cromossômicas, Síndromes e Associações Comumente Associadas a Cardiopatias Congênitas**

	Incidência aproximada ou modo de herança	Manifestações extracardíacas	Manifestações cardíacas
ANOMALIAS CROMOSSÔMICAS			
Trissomia do 13 (síndrome de Patau)	1/5.000	PIG, fácies (hipoplasia mesofacial, fenda labial e palatina, microftalmia, coloboma, orelhas de implantação baixa); anomalias cerebrais (microcefalia, holoprosencefalia); aplasia cutânea congênita do couro cabeludo; polidactilia	≥ 80% têm defeitos cardíacos, CIV é o mais comum
Trissomia do 18 (síndrome de Edwards)	1/3.000 (meninas-meninos = 3:1)	PIG; fácies (dolicocefalia, occipício proeminente, fissuras palpebrais curtas, orelhas de baixa implantação e rotação posterior, mandíbula pequena); esterno curto; plantas "em mata-borrão"; dedos sobrepostos com "punhos cerrados"	≥ 95% têm defeitos cardíacos, CIV é o mais comum (às vezes múltiplas); tecido valvar redundante com insuficiência muitas vezes acomete mais de uma valva (doença polivalvar)
Trissomia do 21 (síndrome de Down)	1/660	Fácies (braquicefalia, occipício plano, hipoplasia mesofacial, prognatismo mandibular, fissuras palpebrais inclinadas para cima, pregas epicânticas, manchas de Brushfield, macroglossia); linhas simiescas, clinodactilia com quinto dedo curto; hipotonia intensa	40–50% têm defeitos cardíacos, CAVT e CIV são os mais comuns, também TF, CIA, PCA; cardiopatia congênita complexa é muito rara
45,X (síndrome de Turner)	1/2.500	Linfedema das mãos, pés; baixa estatura; pescoço curto e alado; fácies (triangular com fissuras palpebrais inclinadas para baixo, orelhas de implantação baixa); tórax em escudo	25–45% têm defeitos cardíacos, coarctação e valva aórtica bicúspide são os mais comuns
DEFEITOS MONOGÊNICOS			
Síndrome de Noonan	AD	Fácies (hipertelorismo, pregas epicânticas, fissuras palpebrais inclinadas para baixo, ptose); orelhas de implantação baixa; pescoço curto e alado com linha dos cabelos baixa; tórax em escudo, criptorquidia em meninos	50% têm defeitos cardíacos, em geral estenose pulmonar valvar, também CIA, MC hipertrófica

Síndrome de Holt-Oram	AD	Espectro de anomalias dos membros superiores e da cintura do ombro	≥ 50% têm defeitos cardíacos, em geral CIA ou CIV
Síndrome de Alagille	AD	Colestase; fácies (micrognatismo, fronte larga, olhos encovados); anomalias vertebrais, anormalidades oculares	Achados cardíacos em 90%. Estenose pulmonar periférica é o mais comum
SÍNDROMES POR DELEÇÃO GÊNICA			
Síndrome de Williams (Deleção de 7q11)	1/7.500	PIG; AC; fácies (de "elfo" com fissuras palpebrais curtas, plenitude ou tumefação periorbital, ponte nasal plana, íris estrelada, filtro longo, lábios proeminentes); lactentes inquietos com recusa alimentar, personalidade amistosa na segunda infância; deficiência mental típica (desempenho motor mais reduzido que o verbal)	50–70% têm defeitos cardíacos, mais comumente estenose aórtica supravalvar; outras estenoses arteriais também ocorrem, incluindo EPP, CoA, estenoses das artérias renais e coronárias
Síndrome de DiGeorge (Deleção de 22q11)	1/6.000	Hipoplasia/aplasia tímica; hipoplasia/aplasia das paratireóides; fenda palatina ou incompetência velofaríngea	IAA e malformações conotruncais, incluindo tronco arterioso, TF
ASSOCIAÇÕES			
VACTERL		Defeitos vertebrais; atresia anal; FTE; anomalias radiais e renais; defeitos dos membros	Cerca de 50% têm defeitos cardíacos, mais comumente CIV
CHARGE		Coloboma; atresia das cóanas; deficiência mental e do crescimento; hipoplasia genital (em meninos); anomalias auriculares e/ou surdez	50–70% têm defeitos cardíacos, mais comumente anomalias conotruncais (TF, VDDS, tronco arterioso)

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; CIA = comunicação interatrial; MC = miocardiopatia; CoA = coarctação da aorta; CAVT = canal atrioventricular total; VDDS = ventrículo direito de dupla saída; AC = atraso do crescimento; IAA = interrupção do arco aórtico; PCA = persistência do canal arterial; EPP = estenose pulmonar periférica; PIG = pequeno para a idade gestacional; TF = tetralogia de Fallot; FTE = fístula traqueoesofágica; CIV = comunicação interventricular.

4. **Eletrocardiograma (ECG).** O ECG neonatal reflete as relações hemodinâmicas que existiam *in utero*; portanto, o ECG normal caracteriza-se por predomínio do ventrículo direito. Como muitas formas de cardiopatia congênita exercem efeitos hemodinâmicos pré-natais mínimos, o ECG muitas vezes é "normal para a idade" a despeito de patologia estrutural significativa (p. ex., transposição das grandes artérias, tetralogia de Fallot etc.). Ao longo do período neonatal, lactância e segunda infância, o ECG evoluirá devido às alterações esperadas na fisiologia e às resultantes mudanças no tamanho e espessura das câmaras. Como a maioria dos achados do ECG de um neonato seria anormal em criança maior ou adulto, é essencial consultar os quadros de valores normais específicos para a idade da maioria dos parâmetros do ECG. Veja nos Quadros 25.6 e 25.7 os valores normais do ECG em neonatos a termo e prematuros.

   Durante a interpretação do ECG, os seguintes parâmetros devem ser definidos: (i) freqüência e ritmo; (ii) eixos de P, QRS e T; (iii) intervalos da condução intracardíaca; (iv) evidências de aumento ou hipertrofia das câmaras; (v) evidências de doença pericárdica, isquemia, infarto ou anormalidades eletrolíticas; e (vi) se o padrão do ECG é compatível com o quadro clínico. Quando o ECG é anormal, deve-se também considerar colocação incorreta dos eletrodos; realiza-se uma confirmação simples da posição dos eletrodos comparando os complexos QRS na derivação dos membros I e a derivação precordial V_6 — ambas devem ter morfologia semelhante se os eletrodos dos membros tiverem sido colocados corretamente. O ECG do recém-nascido prematuro é um pouco diferente daquele do neonato a termo (Quadro 25.7).

5. **Teste de hiperoxia.** Em **todos** os neonatos suspeitos de cardiopatias congênitas críticas (não apenas as cianóticas), deve-se considerar um teste de hiperoxia. **Esse teste simples talvez seja o recurso mais sensível e específico na avaliação inicial do recém-nascido suspeito de doença recente.** Nos hospitais com fácil acesso ao ecocardiograma, pode-se prescindir de um teste de hiperoxia completo; contudo, é importante ter em mente o quão valioso o teste de hiperoxia pode ser quando o ecocardiograma não está rapidamente disponível.

   Para investigar a possibilidade de *shunt* direito-esquerda intracardíaco fixo, deve-se medir a tensão arterial de oxigênio em ar ambiente (se tolerado) e, em seguida, repetir as medições com o paciente recebendo oxigênio inspirado a 100% (o "teste de hiperoxia"). Se possível, a pressão parcial arterial de oxigênio (PO_2) deve ser medida diretamente através de punção arterial, porém valores da PO_2 por monitor de oxigênio transcutâneo (MOTC) também são aceitáveis. **A oximetria de pulso não deve ser usada** para documentação; em recém-nascido que está recebendo oxigênio a 100%, pode-se obter um valor da saturação de oxigênio de 100% com uma PO_2 arterial variável de 80 torr (anormal) a 680 torr (normal, seja III.A.1).

   As medições devem ser realizadas (por gasometria arterial ou MOTC) em locais "pré-ductal" e "pós-ductal", e a localização exata da medição da PO_2 deve ser registrada, porque algumas malformações congênitas com fluxo sanguíneo dessaturado entrando na aorta descendente através do canal arterial podem resultar em "cianose diferencial" (como na hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido). Uma tensão de oxigênio bem mais alta na parte superior *versus* a parte inferior do corpo é um indício diagnóstico importante dessas lesões, incluindo todas as formas de obstrução crítica do arco aórtico ou obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo. Há também os casos raros de "cianose diferencial inversa", com saturação elevada na parte inferior do corpo e saturação reduzida na parte superior. Isso ocorre apenas em crianças com transposição das grandes artérias com *shunt* anormal da artéria pulmonar para a aorta devido a coarctação, interrupção do arco aórtico ou resistência vascular pulmonar supra-sistêmica ("circulação fetal persistente").

   Quando um paciente respira oxigênio a 100%, uma PO_2 arterial > 250 torr nos membros superiores e inferiores praticamente elimina a possibilidade de cardiopatia congênita cianótica estrutural crítica (o neonato "passou" no teste de hiperoxia). Uma PO_2 arterial < 100 na ausência de doença pulmonar nítida ("reprovação" no teste de hiperoxia) decorre mais provavelmente de *shunt* direito-esquerda intracardíaco e é praticamente diagnóstico de cardiopatia congênita cianótica. Os pacientes que apresentam PO_2 arterial entre 100 e 250 **podem** ter cardiopatia congênita estrutural com mistura intracardíaca completa e aumento acentuado do fluxo sanguíneo pulmonar, como às vezes se observa na presença de complexos de ventrículo único, como a síndrome do coração esquerdo hipoplásico. **O neonato que é "reprovado" no teste de hiperoxia muito provavelmente tem uma cardiopatia congênita envolvendo fluxo sanguíneo sistêmico ou pulmonar dependente do canal arterial, e deve receber prostaglandina E1 (PGE_1) até que se possa definir sua anatomia** (veja IV.B.2).

B. **Estabilização e transporte.** De acordo com a avaliação inicial, se um recém-nascido foi identificado como provável portador de cardiopatia congênita, deve-se planejar a assistência médica e tomar providências para o diagnóstico anatômico definitivo. Isso pode envolver o transporte do neonato para outro centro médico que disponha de cardiologista pediátrico.

   1. **Ressuscitamento inicial.** No neonato que se apresenta com evidências de redução do débito cardíaco ou choque, dá-se atenção inicial às medidas de suporte avançado à vida. Deve-se estabelecer e manter uma via respiratória estável, bem como ventilação adequada. Acesso vascular confiável é essencial,

QUADRO 25.6 Padrões do ECG em Recém-nascidos

Medida	Idade (dias) 0–1	1–3	3–7	7–30
Neonatos a termo				
Freqüência cardíaca (batimentos/min)	122 (99–147)	123 (97–148)	128 (100–160)	148 (114–177)
Eixo do QRS (graus)	135 (91–185)	134 (93–188)	133 (92–185)	108 (78–152)
Intervalo PR, II (s)	0,11 (0,08–0,14)	0,11 (0,09–0,13)	0,10 (0,08–0,13)	0,10 (0,08–0,13)
Duração do QRS (s)	0,05 (0,03–0,07)	0,05 (0,03–0,06)	0,05 (0,03–0,06)	0,05 (0,03–0,08)
V1, amplitude de R (mm)	13,5 (6,5–23,7)	14,8 (7,0–24,2)	12,8 (5,5–21,5)	10,5 (4,5–18,1)
V1, amplitude de S (mm)	8,5 (1,0–18,5)	9,5 (1,5–19,0)	6,8 (1,0–15,0)	4,0 (0,5–9,7)
V6, amplitude de R (mm)	4,5 (0,5–9,5)	4,8 (0,5–9,5)	5,1 (1,0–10,5)	7,6 (2,6–13,5)
V6, amplitude de S (mm)	3,5 (0,2–7,9)	3,2 (0,2–7,6)	3,7 (0,2–8,0)	3,2 (0,2–3,2)
Neonatos pré-termo				
Freqüência cardíaca (batimentos/min)	141 (109–173)	150 (127–182)	164 (134–200)	170 (133–200)
Eixo do QRS (graus)	127 (75–194)	121 (75–195)	117 (75–165)	80 (17–171)
Intervalo PR (s)	0,10 (0,09–0,10)	0,10 (0,09–1,10)	0,10 (0,09–0,10)	0,10 (0,09–0,10)
Duração do QRS (s)	0,04	0,04	0,04	0,04
V1, amplitude de R (mm)	6,5 (2,0–12,6)	7,4 (2,6–14,9)	8,7 (3,8–16,9)	13,0 (6,2–21,6)
V1, amplitude de S (mm)	6,8 (0,6–17,6)	6,5 (1,0–16,0)	6,8 (0,0–15,0)	6,2 (1,2–14,0)
V6, amplitude de R (mm)	11,4 (3,5–21,3)	11,9 (5,0–20,8)	12,3 (4,0–20,5)	15,0 (8,3–21,0)
V6, amplitude de S (mm)	15,0 (2,5–26,5)	13,5 (2,6–26,0)	14,0 (3,0–25,0)	14,0 (3,1–26,3)

Fontes: Davignon A, Rautaharja P, Boiselle E, et al. Normal ECG Standards for Infants and Children. *Pediatr Cardiol* 1980;1(2):123–131. Sreenivasan W, Fisher BJ, Liebman J, et al. Longitudinal Study of the Standard Electrocardiogram in the Healthy Premature Infant During the First Year of Life. *Am J Cardiol* 1973;31(1):57–63.

QUADRO 25.7 Achados no ECG em Neonatos Prematuros (em Comparação com Neonatos a Termo)

Freqüência
- Freqüência em repouso um pouco mais alta com maior variação circadiana e relacionada com atividade (bradicardia sinusal até 70 durante o sono não é incomum)

Condução intracardíaca
- Duração de PR e QRS um pouco mais curta
- QT_c máximo < 0,44 s (mais longo que para neonatos a termo, QT_c < 0,40 s)

Complexo QRS
- Eixo do QRS no plano frontal mais à esquerda com idade gestacional decrescente
- Amplitude do QRS menor (possivelmente devido a menos massa ventricular)
- Menor predominância do ventrículo direito nas derivações torácicas precordiais

Fonte: Reproduzido com permissão de Thomaidis C, Varlamis G, Karemperis S. Comparative Study of the Electrocardiograms of Healthy Full Term and Premature Infants. *Acta Paediatr Scand* 1988;77(5):653–657.

geralmente incluindo um cateter arterial. No recém-nascido, é mais seguro instalar o cateter arterial através dos vasos umbilicais. Ressuscitamento do volume, suporte inotrópico e correção da acidose metabólica são necessários para alcançar o objetivo de melhorar o débito cardíaco e a perfusão tecidual (veja o Cap. 17).

2. **PGE_1.** O neonato que é "reprovado" no teste de hiperoxia (ou tem um resultado duvidoso, além de outros sinais ou sintomas de cardiopatia congênita) bem como aquele que se apresenta em choque nas primeiras 3 semanas de vida têm alta probabilidade de ter cardiopatia congênita. Eles muito provavelmente apresentam lesões congênitas que incluem características anatômicas com fluxo sanguíneo sistêmico ou pulmonar dependente do canal arterial, ou nos quais a PCA propicia a mistura entre circulações.

   A PGE_1, administrada como infusão intravenosa contínua, tem efeitos colaterais importantes que devem ser previstos. A PGE_1 causa apnéia em 10 a 12% dos neonatos, em geral nas primeiras 6 horas de administração. Portanto, o recém-nascido que será transferido para outra instituição durante a terapia com PGE_1 deve ser intubado para manutenção de uma via respiratória estável antes de deixar o hospital de origem. Nos neonatos que não necessitarão de transporte, a intubação pode ser prescindível, mas a monitoração cardiorrespiratória contínua é essencial. Ademais, a PGE_1 causa tipicamente vasodilatação periférica e subseqüente hipotensão em muitos neonatos. Deve-se instalar um acesso intravenoso separado para administração de volume em todo neonato que esteja recebendo PGE_1, especialmente aqueles que serão transportados.

   Informações específicas acerca de outras reações adversas, doses e administração de PGE_1 estão contidas na seção VII.A.

   Nunca é demais enfatizar a necessidade de começar a PGE_1 em **todo** neonato que seja fortemente suspeito de cardiopatia congênita (isto é, reprovado no teste de hiperoxia e/ou com ICC aguda grave). No recém-nascido com fluxo sanguíneo pulmonar dependente do canal arterial, a saturação de oxigênio costuma melhorar e o fluxo sanguíneo pulmonar permanecerá seguro até que se definam o diagnóstico anatômico e os planos da cirurgia. Em neonatos com transposição das grandes artérias, a manutenção do canal arterial aberto melhora a mistura entre circulações. O mais importante, **neonatos que se apresentam em choque nas primeiras semanas de vida têm fluxo sanguíneo pulmonar dependente do canal arterial, até prova em contrário;** o ressuscitamento não será bem-sucedido se o canal não for aberto. Nesses casos, é apropriado instituir a infusão de PGE_1 até mesmo **antes** de um ecocardiograma esclarecer o diagnóstico anatômico preciso.

   É prudente repetir a gasometria arterial e reavaliar a perfusão, os sinais vitais e o equilíbrio ácido-básico dentro de 15 a 30 minutos após o início da infusão de PGE_1. Raramente, os pacientes tornam-se mais instáveis após o início da PGE_1. Isso geralmente decorre de lesões com hipertensão atrial esquerda (síndrome do coração esquerdo hipoplásico com forame oval persistente restritivo, retorno venoso pulmonar anômalo total subdiafragmático, atresia mitral com forame oval persistente restritivo, transposição das grandes artérias com septo ventricular intacto e forame oval persistente restritivo). Nessas lesões, a deterioração sob PGE_1 muitas vezes é um achado diagnóstico proveitoso, e devem-se tomar providências **urgentes** para realizar ecocardiograma e um possível cateterismo intervencionista ou cirurgia.

3. **Agentes inotrópicos.** As infusões contínuas de agentes inotrópicos, em geral de aminas simpaticomiméticas, melhoram o desempenho miocárdico e a perfusão de órgãos vitais e da periferia. Deve-se ter a cautela de repor o volume intravascular antes da instituição de agentes vasoativos. A **dopamina**

é um precursor da norepinefrina e estimula os receptores β-1, dopaminérgicos e α-adrenérgicos de maneira dose-dependente. Pode-se esperar que a dopamina aumente a pressão arterial média, melhore a função ventricular e aumente o débito urinário com baixa incidência de efeitos colaterais em doses < 10 μg/kg/minuto. A **dobutamina** é um análogo da dopamina, com efeitos predominantemente β-1 e atividade estimulante relativamente fraca dos receptores β-2 e α. Em comparação com a dopamina, carece de propriedades vasodilatadoras renais, tem menos efeito cronotrópico (em pacientes adultos) e não depende da liberação de norepinefrina por nervos periféricos para alcançar seu efeito. Existem poucos dados publicados acerca do uso da dobutamina em neonatos, porém a experiência clínica tem sido favorável. Pode-se usar uma combinação de dopamina em baixa dose (até 5 μg/kg/minuto) e dobutamina para minimizar a vasoconstrição periférica em potencial induzida por altas doses de dopamina e, ao mesmo tempo, maximizar os efeitos dopaminérgicos na circulação renal. Veja na seção VII.B os detalhes da administração de agentes inotrópicos e outros agentes farmacológicos (veja o Cap. 17).

4. **Transporte.** Após estabilização inicial, o recém-nascido suspeito de cardiopatia congênita freqüentemente necessita ser transferido para uma instituição que ofereça assistência especializada em cardiologia pediátrica e cirurgia cardíaca. O transporte bem-sucedido envolve duas transições da assistência do neonato: (i) da equipe do hospital de origem para a equipe de transporte; (ii) da equipe de transporte para a equipe do hospital de referência. Nunca é demais enfatizar a necessidade de comunicação precisa, detalhada e completa das informações entre todas essas equipes. Se possível, o cardiologista pediátrico que cuidará do paciente deve ser incluído nas discussões da assistência enquanto o recém-nascido ainda está no hospital de origem.

Um **acesso vascular** confiável deve ser instalado no neonato que está recebendo infusão contínua de PGE_1 ou agentes inotrópicos. Os cateteres umbilicais instalados durante o ressuscitamento e a estabilização devem ser preservados para o transporte; o neonato com cardiopatia congênita talvez necessite de cateterismo cardíaco através dessa via.

Deve-se dar atenção especial às vias respiratórias e ao esforço respiratório do paciente antes do transporte. Em geral, todos os neonatos que estão recebendo infusão de PGE_1 devem ser **intubados para o transporte** (veja IV.B.2). Os neonatos com cardiopatia congênita provável ou definida deverão precisar de cirurgia ou cateterismo cardíaco durante a hospitalização; portanto, eles serão intubados em algum momento. Como há um risco real em não intubá-los, como regra geral, todos devem ser intubados para o transporte, a menos que exista uma razão convincente para não o fazer. Todos os pacientes intubados devem ter descompressão gástrica por sonda nasogástrica ou orogástrica.

O **estado ácido-básico e transporte de oxigênio** devem ser verificados com gasometria arterial antes do transporte. Embora a maioria dos pacientes não-cardíacos seja transportada recebendo oxigênio suplementar a 100% ou quase a 100%, esta muitas vezes **não** é a concentração de oxigênio inspirado de escolha para o recém-nascido com cardiopatia congênita (veja em V detalhes da assistência específica de cada lesão). Essa decisão terapêutica acerca do transporte é particularmente importante para aqueles neonatos com fluxo sanguíneo sistêmico dependente do canal arterial e mistura intracardíaca completa com fisiologia de ventrículo único, e enfatiza a necessidade de consultar um cardiologista pediátrico antes do transporte para empreender assistência intratransporte ideal do paciente.

Por fim, é importante lembrar que em neonatos a **hipotensão** é um achado tardio no choque. Logo, outros sinais de descompensação incipiente, como taquicardia persistente e hipoperfusão tecidual, devem ser pesquisados e tratados antes do transporte. Antes de deixar o hospital de origem, deve-se reavaliar o estado hemodinâmico atual do paciente (perfusão distal, freqüência cardíaca, pressão arterial sistêmica, estado ácido-básico etc.) e comunicá-lo à equipe do hospital de referência.

C. Confirmação do diagnóstico

1. **Ecocardiograma.** O ecocardiograma bidimensional, complementado com Doppler e Doppler em cores, tornou-se o principal recurso diagnóstico para a definição anatômica em cardiologia pediátrica. Fornece informações sobre a estrutura e a função do coração e grandes vasos de maneira tempestiva. Embora não seja *per se* um exame invasivo, um ecocardiograma completo em recém-nascido suspeito de cardiopatia congênita pode demorar uma hora ou mais, logo pode não ser bem tolerado por um neonato enfermo e/ou prematuro. A instabilidade da temperatura devida à exposição durante a longa duração do exame pode ser problemática em neonatos. A extensão do pescoço para realizar as incidências da incisura supra-esternal do arco aórtico pode ser difícil, sobretudo no neonato com dificuldade respiratória ou com via respiratória tênue. Por conseguinte, em neonatos enfermos, recomenda-se **monitoração estreita por outro membro da equipe médica** que não seja o responsável pelo ecocardiograma, com atenção a sinais vitais, estado respiratório, temperatura etc.

2. **Cateterismo cardíaco**

   a. **Indicações** (veja o Quadro 25.8). O cateterismo cardíaco neonatal mudou bastante nos seus objetivos. Na era atual, o cateterismo cardíaco raramente é necessário para definição anatômica de estruturas intracardíacas (embora ainda seja necessário para a definição das artérias pulmonares distais, colaterais aorticopulmonares e certos tipos de anomalias das artérias coronárias) ou para avaliação fisiológica, pois a tecnologia de Doppler assumiu uma importância crescente a esse respeito. Cada vez mais, o cateterismo é realizado para tratamento transcateter de lesões congênitas. A Fig. 25.1

QUADRO 25.8 Indicações do Cateterismo Neonatal

Intervenções
- Terapêuticas
  - Septostomia atrial por balão
  - Valvoplastia pulmonar por balão*
  - Valvoplastia aórtica por balão*
  - Angioplastia por balão de coarctação nativa da aorta*
  - Embolização de comunicações vasculares anormais com *coil*
- Diagnósticas
  - Biopsia endomiocárdica

Definição anatômica (não visualizada pelo ecocardiograma)
- Artérias coronárias
  - Atresia pulmonar/septo ventricular intacto
  - Transposição das grandes artérias
  - Tetralogia de Fallot
- Vasos colaterais da aorta para artéria pulmonar
  - Tetralogia de Fallot
  - Anatomia das artérias pulmonares distais

Medições hemodinâmicas

*Essas intervenções possuem opções cirúrgicas alternativas e são controversas, de acordo com a experiência de cada instituição (veja o texto).

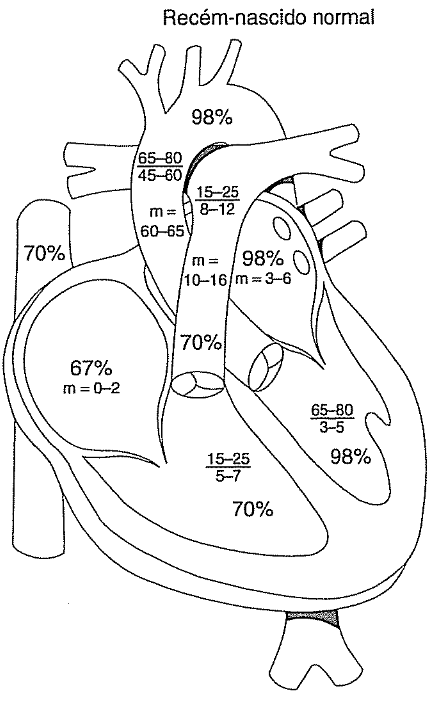


Fig. 25.1 Medições hemodinâmicas típicas obtidas no cateterismo cardíaco em recém-nascido a termo sem cardiopatia congênita ou adquirida. Neste diagrama (e nos seguintes), as saturações de oxigênio são mostradas como percentagens, e são fornecidas medidas típicas das pressões hemodinâmicas em mm Hg. Neste exemplo, a transição da fisiologia fetal para neonatal está completa; a resistência vascular pulmonar caiu; o canal arterial fechou-se e não há *shunt* significativo no forame oval. m = valor médio.

mostra a saturação de oxigênio e as medições de pressões obtidas durante cateterismo cardíaco de recém-nascido normal.

b. **Cateterismo intervencionista.** Desde a primeira dilatação por balão da artéria pulmonar relatada por Kan em 1982, a valvoplastia por balão tornou-se o procedimento de escolha em muitos tipos de lesões valvares, incluindo até mesmo lesões críticas no recém-nascido. No Children's Hospital, a valvoplastia por balão é considerada o tratamento inicial de escolha para a estenose pulmonar e aórtica, com taxa de sucesso imediato $> 90\%$ no neonato. A aplicação da dilatação por balão de coarctação nativa da aorta é controversa (veja texto subseqüente).

c. **Preparação para o cateterismo.** O cateterismo no recém-nascido não está isento de riscos; a baixa idade, o pequeno tamanho e os procedimentos intervencionistas são fatores de risco para complicações. Com assistência preventiva apropriada, as complicações podem ser minoradas. Além da estabilização médica básica (veja IV.B), atenção especial ao manejo das vias respiratórias é crucial. Sedação e analgesia são necessárias, mas deprimem o impulso respiratório no neonato. Durante o cateterismo neonatal, devem-se considerar fortemente intubação e ventilação mecânica, especialmente se uma intervenção for cogitada. Em nossa instituição, **um membro da equipe separado, que não esteja participando do cateterismo,** está presente durante o procedimento, dedicado à supervisão do estado hemodinâmico e respiratório geral do recém-nascido.

A supervisão do neonato submetido ao cateterismo também deve incluir avaliação periódica da temperatura corporal, equilíbrio ácido-básico, glicemia e monitoração de perda sanguínea. Todos os pacientes submetidos a cateterismo intervencionista como procedimentos com balão devem ter 10 a 25 mL/kg de concentrado de hemácias tipados e aprovados na reação cruzada disponíveis **no laboratório de cateterismo** durante o procedimento. Recomenda-se que os cateteres intravenosos sejam instalados nos membros superiores ou na cabeça (porque a parte inferior do corpo estará coberta e inacessível durante o exame) a fim de garantir acesso desobstruído para medicamentos, infusão de volume etc. Por fim, o neonato pode ter o cateterismo realizado através dos vasos umbilicais previamente utilizados para administração de líquido, glicose, PGE_1, agentes inotrópicos ou hemoderivados. Por conseguinte, deve-se instalar um cateter periférico e mudar a medicação para esse acesso antes da transferência do neonato para o laboratório de cateterismo cardíaco.

O parecer do cardiologista pediátrico que cuidará do caso ajudará a esclarecer essas questões e permitirá que o neonato seja bem preparado e monitorado durante o procedimento.

V. ASSISTÊNCIA "ESPECÍFICA POR LESÃO" APÓS O DIAGNÓSTICO ANATÔMICO

A. **Fluxo sanguíneo sistêmico dependente do canal arterial.** Comumente chamadas de **lesões obstrutivas do lado esquerdo,** esse grupo de lesões inclui um espectro de hipoplasia das estruturas no lado esquerdo do coração, desde coarctação isolada da aorta à síndrome do coração esquerdo hipoplásico. Tipicamente, esses neonatos apresentam-se em colapso cardiovascular quando o canal arterial se fecha, com resultante hipoperfusão sistêmica; eles também podem se apresentar de maneira mais insidiosa com sintomas de ICC (veja III.B). Embora todos os neonatos com lesões significativas no lado esquerdo e fluxo sanguíneo sistêmico dependente do canal arterial necessitem de persistência induzida por prostaglandina do canal arterial como parte do tratamento inicial, a assistência adicional varia um pouco em cada lesão.

1. **Estenose aórtica** (veja a Fig. 25.2). As anormalidades morfológicas da valva aórtica variam desde uma valva bicúspide não-obstrutiva e funcionalmente normal até uma valva unicúspide, intensamente deformada e obstrutiva, a qual limita sobremodo o débito cardíaco sistêmico do ventrículo esquerdo. Por convenção, estenose aórtica "grave" é definida como um gradiente sistólico máximo do ventrículo esquerdo para a aorta ascendente de no mínimo 60 mm Hg. A estenose aórtica "crítica" resulta de obstrução anatômica grave com insuficiência ventricular esquerda associada e/ou choque, independentemente do gradiente medido. Os pacientes com estenose aórtica crítica possuem obstrução intensa presente *in utero* (geralmente devida a uma valva unicúspide, "semelhante a um prato"), com resultante hipertrofia ventricular esquerda e, freqüentemente, fibroelastose endocárdica. Anormalidades associadas no lado esquerdo como valvopatia mitral e coarctação não são incomuns. Após o fechamento do canal arterial, o ventrículo esquerdo deve suprir todo o débito cardíaco sistêmico. Nos casos de disfunção miocárdica grave, ICC clínica ou choque se evidenciará.

O manejo inicial do neonato gravemente enfermo inclui o tratamento do choque, acesso vascular estável, manejo das vias respiratórias e ventilação mecânica, sedação e paralisia muscular, suporte inotrópico e instituição de PGE_1. A pressão expiratória final positiva (PEEP) ajuda a superar a dessaturação venosa pulmonar por edema pulmonar secundário à hipertensão atrial esquerda. Para que um paciente com estenose aórtica crítica se beneficie da infusão de PGE_1, deve haver um pequeno forame oval persistente para permitir que o fluxo sanguíneo sistêmico (retorno venoso pulmonar) atravesse o septo atrial e ganhe o leito vascular sistêmico através do canal arterial. O oxigênio inspirado deve ser limitado a uma concentração fracionada de oxigênio inspirado (FiO_2) de 0,5 a 0,6, a menos que haja hipoxemia intensa.

Após definição anatômica do tamanho do ventrículo esquerdo, da valva mitral e do arco aórtico por ecocardiograma, deve-se realizar cateterismo cardíaco ou cirurgia tão logo possível visando à valvotomia aórtica. Em ambos os tipos de tratamento, o prognóstico do paciente depende principalmente (i) do

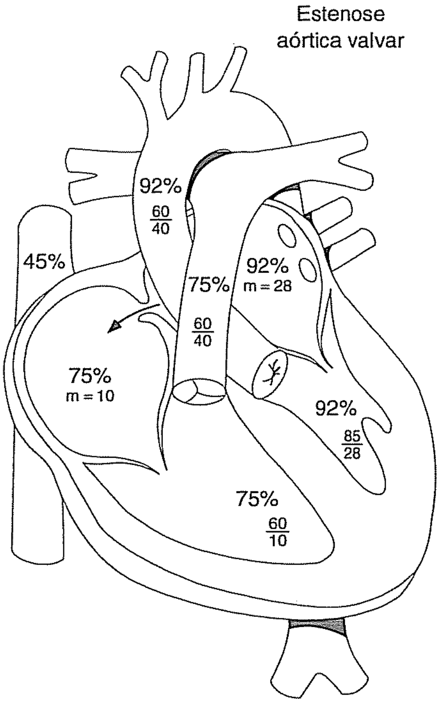


Fig. 25.2 Estenose aórtica valvar crítica com canal arterial fechado. Os achados anatômicos e hemodinâmicos típicos incluem (i) valva estenótica morfologicamente anormal; (ii) dilatação pós-estenótica da aorta ascendente; (iii) pressão diastólica final ventricular esquerda e pressão atrial esquerda elevadas, contribuindo para o edema pulmonar (dessaturação venosa e arterial pulmonar leve); (iv) *shunt* esquerdo-direita ao nível atrial (observe aumento da saturação de oxigênio da veia cava superior para o átrio direito); (v) hipertensão arterial pulmonar (também secundária à pressão atrial esquerda elevada); (vi) gradiente apenas modesto (25 mm Hg) através da valva. O baixo gradiente medido (a despeito da obstrução anatômica grave) através da valva aórtica decorre de limitação acentuada do débito cardíaco, o que é evidenciado pela baixa saturação venosa mista de oxigênio (45%) na veia cava superior.

grau de alívio da obstrução, (ii) do grau de insuficiência aórtica, (iii) das lesões cardíacas associadas (especialmente o tamanho do ventrículo esquerdo) e (iv) da intensidade da disfunção dos órgãos-alvo secundária à apresentação inicial (p. ex., enterocolite necrosante ou insuficiência renal). Todos os pacientes com estenose aórtica necessitarão de acompanhamento vitalício, pois a estenose freqüentemente recorre. Múltiplos procedimentos na infância são comuns.

2. **Coarctação da aorta** (veja a Fig. 25.3) é um estreitamento anatômico da aorta descendente, mais comumente no local de inserção do canal arterial (isto é, justaductal). Anormalidades cardíacas adicionais são comuns, como valva aórtica bicúspide (que ocorre em 80% dos pacientes) e comunicação interventricular (em 40% dos pacientes). Ademais, hipoplasia ou obstrução de outras estruturas no lado esquerdo, incluindo a valva mitral, o ventrículo esquerdo e a valva aórtica, não é incomum e deve ser avaliada durante a avaliação ecocardiográfica inicial.

   In utero, o fluxo sanguíneo sistêmico para a parte inferior do corpo segue através do canal arterial. Após fechamento do canal no recém-nascido com coarctação crítica, o ventrículo esquerdo deve subitamente gerar pressão e volume adequados para bombear todo o débito cardíaco por meio de um ponto de obstrução significativa. Essa carga de pressão súbita pode ser mal tolerada pelo miocárdio, e o recém-nascido pode tornar-se rápida e criticamente enfermo em virtude de hipoperfusão da metade inferior do corpo.

   Como na estenose aórtica crítica, o manejo inicial do neonato gravemente acometido inclui tratamento do choque, acesso vascular estável, cuidados com as vias respiratórias e a ventilação mecânica, oxigênio suplementar moderado, sedação e paralisia muscular, suporte inotrópico e instituição de PGE_1. A PEEP é útil para superar a dessaturação venosa pulmonar por edema pulmonar secundário à hipertensão atrial esquerda. Em alguns neonatos, a PGE_1 não logra abrir o canal arterial.

   Em neonatos com coarctação sintomática, realiza-se reparo cirúrgico tão logo o neonato seja ressuscitado e estabilizado clinicamente. Em geral, o procedimento é realizado por incisão de toracotomia lateral esquerda. Em recém-nascidos com coarctação sintomática e uma grande comunicação interventricular coexistente, deve-se considerar o reparo dos dois defeitos no procedimento inicial por meio de esternotomia mediana. A dilatação por balão de coarctação nativa não é realizada rotineiramente em nossa instituição em razão da alta incidência de reestenose e formação de aneurisma, especialmente se for levada em conta a alternativa cirúrgica segura e eficaz.

3. A **interrupção do arco aórtico** (veja a Fig. 25.4) consiste em atresia total de um segmento do arco aórtico. Existem três subtipos anatômicos de interrupção do arco aórtico segundo a localização da in-

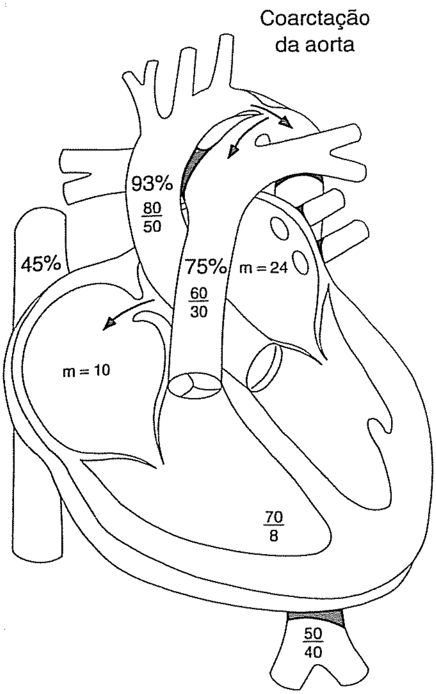


Fig. 25.3 Coarctação da aorta em neonato criticamente enfermo com canal arterial quase fechado. Os achados anatômicos e hemodinâmicos típicos incluem (i) local "justaductal" da coarctação; (ii) valva aórtica bicomissural (vista em 80% dos pacientes com coarctação); (iii) pressão de pulso estreita na aorta descendente e parte inferior do corpo; (iv) *shunt* bidirecional no canal arterial. Assim como na estenose aórtica crítica (veja a Fig. 25.2), há elevação da pressão atrial esquerda, edema pulmonar, *shunt* esquerdo-direita ao nível atrial, hipertensão arterial pulmonar e um gradiente apenas moderado (30 mm Hg) através da obstrução no arco. O baixo gradiente medido (a despeito da grave obstrução anatômica) através do arco aórtico advém do débito cardíaco baixo.

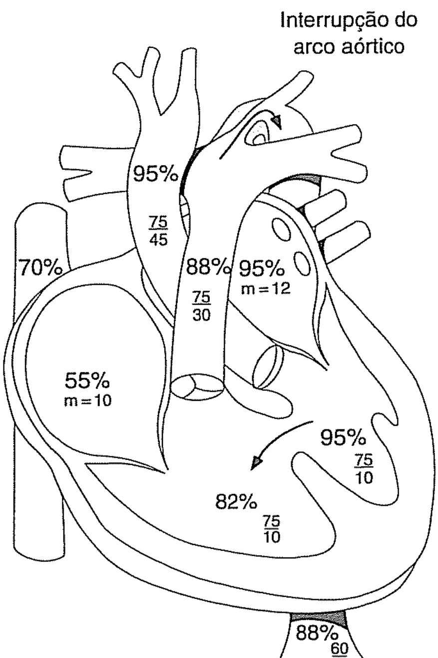


Fig. 25.4 Interrupção do arco aórtico com canal arterial persistente restritivo. Os achados anatômicos e hemodinâmicos típicos incluem (i) atresia de um segmento do arco aórtico entre as artérias subclávia esquerda e a carótida comum esquerda (o tipo mais comum de interrupção do arco aórtico — "tipo B"); (ii) mal-alinhamento posterior do septo conal, resultando em uma grande comunicação interventricular e área subaórtica estreita; (iii) valva aórtica bicúspide ocorre em 60% dos pacientes; (iv) pressão sistêmica no ventrículo direito e artéria pulmonar (devido à grande comunicação interventricular não restritiva); (v) aumento da saturação de oxigênio na artéria pulmonar devido ao *shunt* esquerdo-direita ao nível ventricular; (vi) "cianose diferencial" com saturação de oxigênio mais baixa na aorta descendente devido a um *shunt* direito-esquerda no canal persistente. Observe a pressão arterial menor na aorta descendente devido a constrição do canal; a abertura do canal com PGE_1 resulta em pressão arterial igual nos membros superiores e inferiores, mas a "cianose diferencial" continua. PGE_1 = prostaglandina E1.

terrupção: distal à artéria subclávia esquerda (tipo A); entre as artérias subclávia esquerda e carótida esquerda (tipo B); e entre o tronco braquiocefálico e a artéria carótida esquerda (tipo C). O tipo B é o mais comum. Mais de 99% desses pacientes têm comunicação interventricular; anormalidades da valva aórtica e regiões subaórticas estreitadas são anomalias associadas.

Os neonatos com interrupção do arco aórtico têm fluxo sanguíneo para a parte inferior do corpo totalmente dependente da PCA, e, portanto, eles se tornam criticamente enfermos quando o canal arterial se fecha. O tratamento imediato é semelhante ao descrito para a coarctação (veja V.A.2); a infusão de PGE_1 é essencial. Todas as outras medidas ressuscitativas serão ineficazes se o fluxo sanguíneo para a metade inferior do corpo não for restaurado. Devem-se medir as saturações de oxigênio na parte superior do corpo; as leituras da oximetria de pulso na parte inferior do corpo refletem a saturação de oxigênio na artéria pulmonar e são tipicamente menores que os níveis distribuídos para o sistema nervoso central e as artérias coronárias. Altas concentrações de oxigênio inspirado podem resultar em baixa resistência vascular pulmonar, *shunt* esquerdo-direita grande e "escoamento" durante a diástole da parte inferior do corpo para a circulação pulmonar. Logo, os níveis de oxigênio inspirado devem ser reduzidos, visando a saturações de oxigênio normais (95%) na parte **superior** do corpo.

A reconstrução cirúrgica deve ser realizada tão logo a acidose metabólica (se presente) tenha sido resolvida, a disfunção de órgãos-alvo esteja melhorando e o paciente esteja hemodinamicamente estável. O reparo consiste tipicamente em uma abordagem corretiva por meio de esternotomia mediana, com reconstrução do arco (em geral com anastomose término-terminal) e fechamento da comunicação interventricular. A reconstrução do arco e cerclagem da artéria pulmonar (por meio de toracotomia lateral) em geral não são recomendadas, e costumam ser reservadas para pacientes com múltiplas comunicações interventriculares.

4. A **síndrome do coração esquerdo hipoplásico** (veja as Figs. 25.5A e 25.5B) representa um grupo heterogêneo de anormalidades anatômicas, nas quais há um ventrículo esquerdo pequeno ou ausente com hipoplasia ou atresia das valvas mitral e aórtica. Antes da cirurgia, o ventrículo direito supre os fluxos sanguíneos pulmonar e sistêmico (através da PCA), e a proporção do débito cardíaco que segue para cada circuito depende das resistências relativas dos leitos vasculares.

Quando a resistência vascular pulmonar começa a cair (Fig. 25.5A), o fluxo sanguíneo dirige-se preferencialmente para a circulação pulmonar em detrimento da circulação sistêmica. Quando o fluxo sanguíneo sistêmico diminui, o volume sistólico e a freqüência cardíaca aumentam como um mecanismo para preservar o débito cardíaco sistêmico. O ventrículo direito torna-se progressivamente sobrecarregado de volume, com elevação discreta das pressões diastólica final e atrial esquerda. O neonato pode ter taquipnéia ou dificuldade respiratória, e pode haver hepatomegalia. A maior proporção de retorno venoso pulmonar no sangue ventricular misto resulta em diminuição leve da saturação arterial sistêmica de oxigênio (80%), e cianose visível pode ser leve ou ausente. Não raro, esses pacientes recebem alta do berçário como recém-nascidos normais.

Nesse ponto, a queda continuada da resistência vascular pulmonar suscita aumento progressivo do fluxo sanguíneo pulmonar e diminuição relativa do débito cardíaco sistêmico. À medida que o débito ventricular direito total é limitado pela freqüência cardíaca e pelo volume sistólico, sobrevêm ICC clinicamente evidente, dilatação e disfunção do ventrículo direito, insuficiência tricúspide progressiva, baixa perfusão periférica com acidose metabólica, redução do débito urinário e edema pulmonar. A saturação arterial de oxigênio aproxima-se de 90%.

De outro modo, ocorre deterioração súbita com ICC rapidamente progressiva e choque após a constrição do canal arterial (Fig. 25.5B). Há redução da perfusão sistêmica e hiperfluxo sanguíneo pulmonar, o qual independe da resistência vascular pulmonar. Os pulsos periféricos são fracos ou ausentes. A perfusão renal, hepática, coronariana e do sistema nervoso central é comprometida, possivelmente resultando em necrose tubular aguda, enterocolite necrosante ou infarto ou hemorragia cerebral. Um círculo vicioso também pode advir de perfusão retrógrada inadequada da aorta ascendente (suprimento sanguíneo coronariano), com disfunção miocárdica adicional e comprometimento contínuo do fluxo sanguíneo coronariano. A relação entre os fluxos pulmonar e sistêmico aproxima-se do infinito à medida que o fluxo sanguíneo sistêmico aproxima-se de zero. Portanto, ocorre a apresentação paradoxal de acidose metabólica profunda na presença de PO_2 relativamente alta (70–100 mm Hg).

A gasometria arterial pode ser o melhor indicador da estabilidade hemodinâmica. Saturação arterial baixa (75–80%) com pH normal indica um equilíbrio aceitável do fluxo sanguíneo sistêmico e pulmonar com perfusão periférica adequada, enquanto uma saturação de oxigênio elevada (> 90%) com acidose representa aumento significativo do fluxo pulmonar e redução do fluxo sistêmico, com provável disfunção miocárdica e efeitos secundários nos outros sistemas orgânicos.

O ressuscitamento desses neonatos envolve a manutenção farmacológica do canal arterial aberto com PGE_1 e manobras ventilatórias para **aumentar** a resistência pulmonar. Em nossa experiência, acidose respiratória leve (p. ex., pH de 7,35) é apropriada para a maioria desses neonatos. É importante salientar que **a hiperventilação e/ou o oxigênio suplementar geralmente não oferecem benefício relevante e podem ser nocivos** ao causar vasodilatação pulmonar excessiva e hiperfluxo sanguíneo pulmonar à custa do fluxo sanguíneo sistêmico.

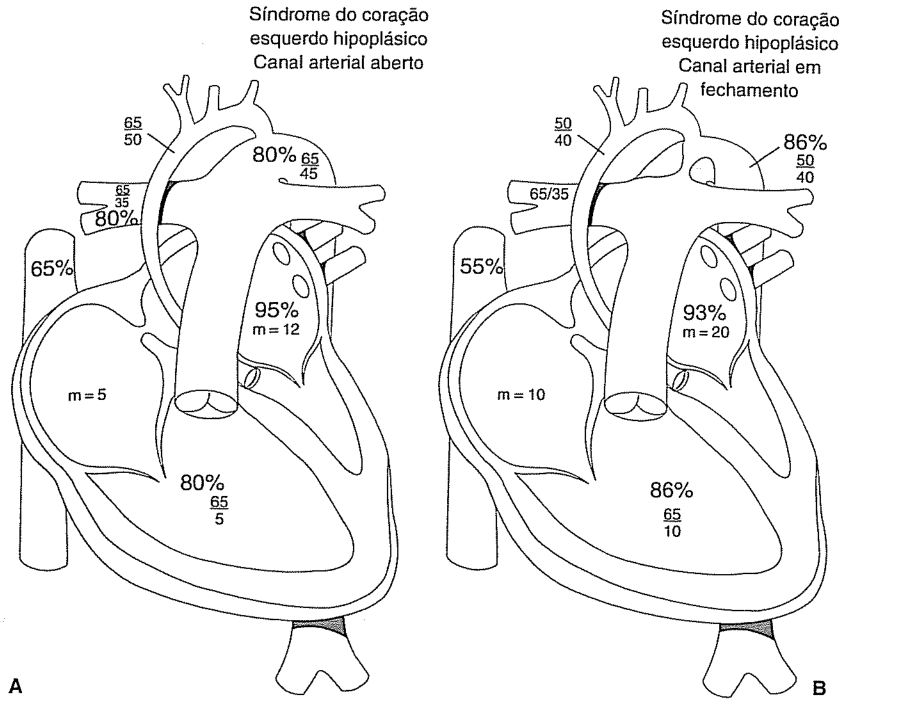


Fig. 25.5 **A:** Síndrome do coração esquerdo hipoplásico em paciente de 24 horas de idade com resistência vascular pulmonar decrescente e canal arterial não-restritivo. Os achados anatômicos e hemodinâmicos típicos incluem (i) atresia ou hipoplasia do ventrículo esquerdo e valvas mitral e aórtica; (ii) aorta ascendente e arco aórtico transverso diminutos, geralmente com coarctação associada; (iii) o fluxo sanguíneo coronariano geralmente é ***retrógrado*** a partir do canal arterial através da pequena aorta ascendente; (iv) saturação arterial sistêmica de oxigênio (sob FiO_2 de 0,21) de 80%, refletindo fluxos sanguíneos sistêmico e pulmonar relativamente equilibrados — as saturações arterial pulmonar e aórtica são iguais (veja o texto); (v) hipertensão pulmonar secundária ao canal arterial não-restritivo; (vi) hipertensão atrial esquerda mínima; (vii) débito cardíaco sistêmico (observe a saturação de oxigênio na veia cava superior de 65%) e pressão arterial (65/45) normais. **B:** Colapso circulatório agudo após constrição do canal arterial na síndrome do coração esquerdo hipoplásico. Esses neonatos estão tipicamente em choque com hipoperfusão, taquicardia, acidose e dificuldade respiratória. As características anatômicas são semelhantes às da Fig. 25.5A, exceto pelo canal arterial estreitado. Observe (i) o baixo débito cardíaco (evidenciado pela baixa saturação venosa mista de oxigênio na veia cava superior de 55%); (ii) a pressão de pulso estreita; (iii) a pressão diastólica final atrial e ventricular elevada — a pressão atrial esquerda elevada pode causar edema pulmonar (observe a saturação atrial esquerda de 93%); (iv) o aumento significativo do fluxo sanguíneo pulmonar, refletido na saturação arterial de oxigênio (sob FiO_2 de 0,21) de 86%.

A hipotensão nesses neonatos é mais freqüentemente causada por hiperfluxo sanguíneo pulmonar (em detrimento do fluxo sistêmico) em vez de disfunção miocárdica intrínseca. Embora doses baixas a moderadas de agentes inotrópicos muitas vezes sejam benéficas, **doses altas de agentes inotrópicos podem ter um efeito prejudicial** de acordo com os efeitos relativos nos leitos sistêmico e pulmonar. Elevações seletivas preferenciais do tônus vascular sistêmico aumentarão secundariamente o fluxo sanguíneo pulmonar, e a monitoração cuidadosa da pressão arterial média e da saturação arterial de oxigênio é oportuna.

À semelhança do paciente com estenose aórtica crítica, para que o recém-nascido com síndrome do coração esquerdo hipoplásico se beneficie da infusão de PGE_1, deve haver pelo menos um pequeno forame oval persistente para que fluxo sanguíneo sistêmico efetivo (retorno venoso pulmonar) atravesse o septo atrial e ganhe o leito vascular sistêmico através do canal. Um neonato com síndrome do coração esquerdo hipoplásico e forame oval intensamente restritivo ou fechado apresenta-se criticamente enfermo com cianose profunda (saturação de oxigênio < 60–65%), e não melhorará após a instituição de PGE_1. **Nesses neonatos, a dilatação por balão de emergência do septo atrial pode ser essencial.**

O tratamento clínico pode ser brevemente paliativo; contudo, a intervenção cirúrgica é imprescindível para a sobrevida dos neonatos com síndrome do coração esquerdo hipoplásico. Após um período de estabilização clínica e suporte para permitir recuperação da lesão isquêmica de sistemas orgânicos (particularmente dos rins, fígado, sistema nervoso central e do próprio coração), o alívio cirúrgico da obstrução no lado esquerdo é necessário. A conduta cirúrgica envolve reconstrução em estágios (com um procedimento de Norwood neonatal seguido por cirurgia de Fontan mais tarde na infância) ou transplante cardíaco neonatal. Os resultados recentes da cirurgia reconstrutora e do transplante melhoraram imensamente o prognóstico dos recém-nascidos com essa cardiopatia previamente 100% fatal.

B. Fluxo sanguíneo pulmonar dependente do canal arterial. A fisiologia subjacente é compartilhada por um grupo variado de lesões que têm como achado comum hipofluxo sanguíneo pulmonar devido a estenose pulmonar intensa ou atresia pulmonar total. O fechamento do canal arterial acarreta cianose acentuada.

1. Estenose pulmonar (veja a Fig. 25.6) com obstrução do fluxo sanguíneo pulmonar pode ocorrer em diversos níveis: (i) dentro do corpo do ventrículo direito; (ii) na valva pulmonar (conforme delineado na Fig. 25.6); (iii) nas artérias pulmonares periféricas. A estenose pulmonar vascular com septo ventricular intacto é a segunda forma mais comum de cardiopatia congênita; obstrução "crítica" é mais rara. A classificação do grau de estenose pulmonar assemelha-se à da estenose aórtica (veja V.A.1); no entanto, a estenose pulmonar grave é definida como gradiente sistólico máximo do ventrículo direito para a artéria pulmonar > 60 mm Hg. Por convenção, a estenose pulmonar "crítica" é definida como obstrução valvar intensa com hipoxemia associada devida a *shunt* direito-esquerda no forame oval. A estenose pulmonar crítica pode ser acompanhada de hipoplasia do ventrículo direito e/ou da valva tricúspide e hipertrofia ventricular direita significativa. A pressão no ventrículo direito muitas vezes é mais alta que a pressão no ventrículo esquerdo (isto é, supra-sistêmica) a fim de ejetar sangue através do estreitamento acentuado. Em virtude da hipertensão ventricular direita prolongada (*in utero*), o ventrículo direito é tipicamente hipertrófico e incomplacente com resultante aumento da pressão de enchimento atrial direita. Quando a pressão atrial direita ultrapassa a pressão atrial esquerda, um *shunt* direito-esquerda no forame oval produz cianose e hipoxemia. Pode haver disfunção ventricular direita e/ou insuficiência tricúspide associadas.

Após estabilização inicial do paciente e diagnóstico definitivo por ecocardiograma, valvotomia por balão transcateter é o tratamento de escolha para essa lesão, mas pode-se optar pela valvotomia cirúr-

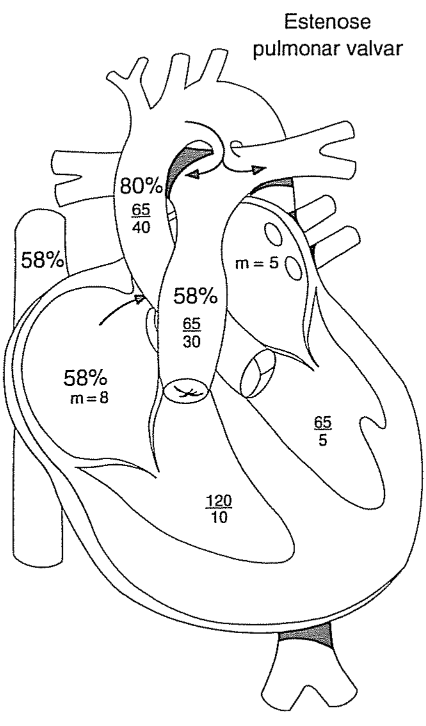


Fig. 25.6 Estenose pulmonar valvar crítica em recém-nascido com canal arterial persistente não-restritivo durante terapia com PGE_1. Os achados anatômicos e hemodinâmicos típicos incluem (i) valva pulmonar estenótica e espessada; (ii) dilatação pós-estenótica da artéria pulmonar principal com ramos das artérias pulmonares de tamanho normal; (iii) hipertrofia ventricular direita com pressão supra-sistêmica; (iv) *shunt* direito-esquerda ao nível atrial através do forame oval persistente com dessaturação sistêmica (80%); (v) pressão ventricular direita (VD) supra-sistêmica com gradiente de ejeção sistêmico máximo de 55 mm Hg; (vi) pressão arterial pulmonar sistêmica (devida ao canal arterial aberto não-restritivo); (vii) fluxo sanguíneo pulmonar através do canal arterial persistente. PGE_1 = prostaglandina E1.

gica em determinados casos. A despeito do alívio bem-sucedido da obstrução durante o cateterismo, a cianose não costuma ser totalmente aliviada, ao contrário, resolve-se gradualmente durante as primeiras semanas de vida à medida que o ventrículo direito se torna mais complacente, a insuficiência tricúspide diminui e há menos *shunt* direito-esquerda no nível atrial. A valvoplastia por balão bem-sucedida está associada a resultados clínicos excelentes entre os pacientes; a necessidade de repetir o procedimento é bastante baixa.

2. **Atresia pulmonar com septo ventricular intacto** ("síndrome do coração direito hipoplásico", veja a Fig. 25.7) é comparável à síndrome do coração esquerdo hipoplásico no fato de que há atresia da valva pulmonar com graus variáveis de hipoplasia do ventrículo direito e da valva tricúspide. Talvez a anomalia associada mais importante seja a presença de conexões sinusóides das artérias coronárias–miocárdio–ventrículo direito. As artérias coronárias podem ser muito anormais, incluindo áreas de estenose ou atresia total. Portanto, a perfusão miocárdica pode depender de um ventrículo direito hipertenso para suprir as artérias coronárias distais; o alívio cirúrgico da atresia pulmonar (com conexão ventrículo direito–artéria pulmonar) pode levar a infarto miocárdico e morte. A presença de conexões sinusóides entre o ventrículo direito e as artérias coronárias está associada a sobrevida a longo prazo reduzida. Como não existe trato de saída do ventrículo direito, há tipicamente pressão supra-sistêmica no ventrículo direito e alguma insuficiência tricúspide. Há um *shunt* direito-esquerda obrigatório ao nível atrial, e o fluxo sanguíneo pulmonar depende exclusivamente da PCA.

   Embora a base do tratamento inicial seja infusão de PGE_1 para manter o canal arterial aberto, uma forma mais permanente e confiável de fluxo sanguíneo pulmonar deve ser criada cirurgicamente para que o recém-nascido sobreviva. O tratamento cirúrgico muitas vezes é precedido por cateterismo para definir a anatomia das artérias coronárias. Nos pacientes sem anormalidades coronarianas significativas, o fluxo sanguíneo pulmonar é estabelecido criando-se um trato de saída para o ventrículo direito por valvotomia pulmonar e/ou ampliação do trato de saída do ventrículo direito. Em geral, no momento desse procedimento, constrói-se um *shunt* arterial sistêmico-pulmonar (com maior freqüência, *shunt* de Blalock-Taussig) para também aumentar o fluxo sanguíneo pulmonar. Nos pacientes com artérias coronárias "dependentes do ventrículo direito", um *shunt* arterial sistêmico-pulmonar é o procedimento típico realizado no neonato.

3. A **atresia tricúspide** (veja a Fig. 25.8) envolve ausência completa da valva tricúspide, portanto não há comunicação do átrio para o ventrículo direitos. O ventrículo direito pode ser intensamente hipoplásico ou totalmente ausente. Mais de 90% dos pacientes apresentam comunicação interventricular associada, permitindo que o sangue siga do ventrículo esquerdo para o trato de saída ventricular direito e

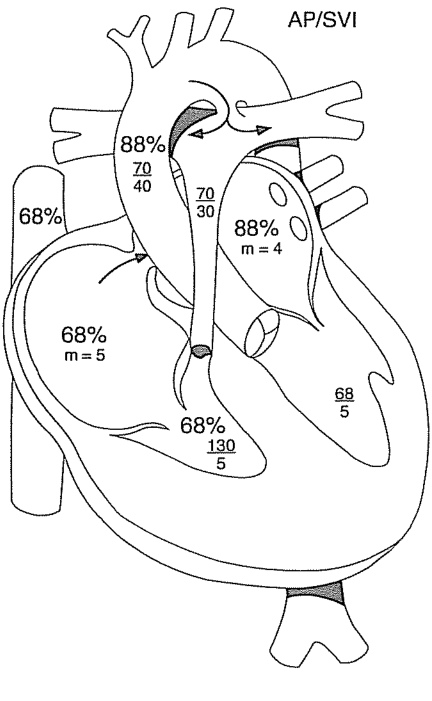


Fig. 25.7 Atresia pulmonar (AP) com septo ventricular intacto (SVI) em neonato com canal arterial aberto não-restritivo durante terapia com PGE_1. Os achados anatômicos e hemodinâmicos típicos incluem (i) hipertrofia e hipoplasia do ventrículo direito; (ii) hipoplasia da valva tricúspide e ânulo pulmonar; (iii) atresia da valva pulmonar sem fluxo anterógrado; (iv) pressão ventricular direita supra-sistêmica; (v) fluxo sanguíneo pulmonar através do canal arterial aberto; (vi) *shunt* direito-esquerda ao nível atrial com dessaturação sistêmica. Muitos pacientes têm anormalidades coronarianas significativas com conexões sinusóides ou fistulosas ao ventrículo direito hipertenso ou estenoses coronarianas significativas (não mostradas). PGE_1 = prostaglandina E1.

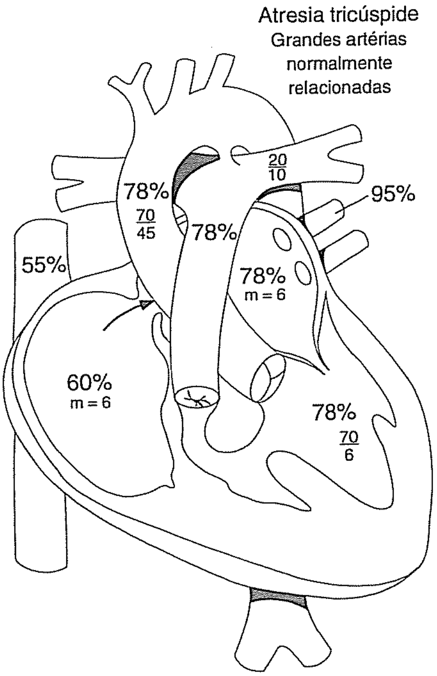


Fig. 25.8 Atresia tricúspide com grandes artérias normalmente relacionadas e canal arterial persistente pequeno. Os achados anatômicos e hemodinâmicos típicos incluem (i) atresia da valva tricúspide; (ii) hipoplasia do ventrículo direito; (iii) restrição do fluxo sanguíneo pulmonar em dois níveis: uma comunicação interventricular (geralmente) pequena e valva pulmonar estenótica; (iv) todo o retorno venoso sistêmico deve atravessar o forame oval persistente para atingir o ventrículo esquerdo; (v) mistura completa ao nível do átrio esquerdo, com saturação sistêmica de oxigênio de 78% (sob FiO_2 de 0,21), sugerindo fluxo sanguíneo sistêmico e pulmonar equilibrados ("fisiologia de ventrículo único" — veja texto).

artérias pulmonares. A maioria dos pacientes tem alguma forma de estenose pulmonar adicional. Em 70% dos casos, as grandes artérias estão alinhadas normalmente com os ventrículos; contudo, nos demais 30%, as grandes artérias estão transpostas. Uma comunicação ao nível atrial é essencial para que o sangue deixe o átrio direito; há *shunt* direito-esquerda obrigatório a esse nível. Nos pacientes com grandes artérias em posição normal, o fluxo sanguíneo pulmonar provém do ventrículo direito; se o ventrículo direito (ou sua conexão com o ventrículo esquerdo através de uma comunicação interventricular) for muito pequeno, o fluxo sanguíneo pulmonar depende do canal arterial; o fechamento do canal induz hipoxemia e acidose profundas.

O tratamento clínico imediato visa principalmente à manutenção de fluxo sanguíneo pulmonar adequado. No caso habitual de estenose pulmonar grave e hipofluxo sanguíneo pulmonar, a infusão de PGE_1 mantém o fluxo sanguíneo pulmonar através do canal arterial. A criação cirúrgica de uma fonte mais permanente de fluxo sanguíneo pulmonar (em geral, *shunt* de Blalock-Taussig) é realizada tão logo possível. Os casos mais complexos (p. ex., com transposição) podem exigir procedimentos paliativos mais extensos.

4. A **tetralogia de Fallot** (veja a Fig. 25.9) consiste em obstrução do trato de saída ventricular direito, comunicação interventricular (da variedade com mal-alinhamento anterior), "cavalgamento" da aorta sobre o septo ventricular e hipertrofia do ventrículo direito. Há um amplo espectro de variação anatômica abrangendo esses achados, dependendo sobretudo do local e do grau de obstrução do trato de saída do ventrículo direito. O recém-nascido intensamente cianótico com tetralogia tem mais provavelmente obstrução marcante da saída ventricular direita e um volumoso *shunt* direito-esquerda ao nível ventricular através da grande comunicação interventricular. O fluxo sanguíneo pulmonar pode ser dependente do canal arterial.

   O tratamento clínico imediato visa estabelecer um fluxo sanguíneo pulmonar adequado, geralmente com infusão de PGE_1, porém alguns tentam dilatação por balão do trato de saída ventricular direito. Antes da intervenção cirúrgica, uma definição detalhada da anatomia é essencial, particularmente acerca das artérias coronárias, da presença de comunicações interventriculares adicionais e das fontes do fluxo sanguíneo pulmonar (vasos colaterais sistêmico-pulmonares). Se um ecocardiograma não mostrar plenamente esses detalhes, realiza-se cateterismo diagnóstico. O reparo cirúrgico da criança **assintomática** com tetralogia de Fallot geralmente é recomendado durante o primeiro semestre de vida. O recém-nascido **sintomático** (isto é, com cianose intensa) deve ser submetido a intervenção cirúrgica. Em nossa instituição geralmente se realiza reparo completo, mas às vezes emprega-se um *shunt* arterial sistêmico-pulmonar em casos incomuns, como na presença de múltiplas comunicações interventriculares ou anomalias coronarianas.

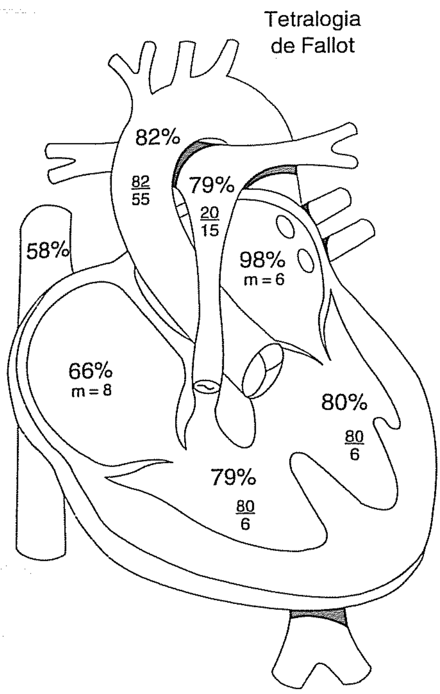


Fig. 25.9 Tetralogia de Fallot. Os achados anatômicos e hemodinâmicos típicos incluem (i) deslocamento anterior do septo infundibular, resultando em estenose subpulmonar, comunicação interventricular grande e cavalgamento da aorta sobre o septo muscular; (ii) hipoplasia da valva pulmonar, artéria pulmonar principal e seus ramos; (iii) pressões ventriculares direita e esquerda iguais; (iv) *shunt* direito-esquerda ao nível ventricular, com saturação sistêmica de oxigênio de 82%.

5. A **anomalia de Ebstein** (veja as Figs. 25.10A e 25.10B) é uma lesão anatômica incomum porém grave quando se apresenta no período neonatal. Anatomicamente, há "deslocamento para baixo" da valva tricúspide dentro do corpo do ventrículo direito. A valva tricúspide é freqüentemente insuficiente, o que acarreta acentuado aumento do átrio direito e um grande *shunt* direito-esquerda ao nível atrial; há pouco fluxo anterógrado para fora do trato de saída ventricular direito até a circulação pulmonar. O prognóstico dos neonatos que se apresentam com cianose profunda devida à anomalia de Ebstein é muito reservado. As opções cirúrgicas são controversas e em geral reservadas para a criança gravemente sintomática. Complicando ainda mais a situação clínica, a anomalia de Ebstein muitas vezes acompanha-se da síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) e de taquicardia supraventricular (TSV).

   O tratamento clínico visa apoiar o neonato durante o período inicial de circulação transicional. Devido à resistência vascular pulmonar elevada, o fluxo sanguíneo pulmonar pode ser intensamente limitado, levando a hipoxemia e acidose profundas. Usa-se a PGE_1 para manter a PCA; outras medidas para reduzir a resistência vascular pulmonar e promover o fluxo sanguíneo pulmonar anterógrado (como alto nível de oxigênio suplementar e manutenção de alcalose respiratória leve) são úteis. Recentemente, tem-se usado óxido nítrico com sucesso limitado. Um fator importante que contribui para a alta mortalidade dos recém-nascidos com anomalia de Ebstein grave é a hipoplasia pulmonar associada (secundária ao aumento maciço do lado direito do coração *in utero*, Fig. 25.10B).

C. **Circulação paralela/transposição das grandes artérias** (veja a Fig. 25.11). A transposição das grandes artérias é definida como uma origem da aorta a partir do ventrículo morfologicamente direito e da artéria pulmonar a partir do ventrículo morfologicamente esquerdo. Cerca de metade de todos os pacientes com transposição apresentam comunicação interventricular associada.

Na disposição habitual, a transposição cria uma situação de "circulações paralelas", com o retorno venoso sistêmico bombeado através da aorta de volta para a circulação sistêmica, e o retorno venoso pulmonar bombeado através da artéria pulmonar para a circulação pulmonar. Após separação da placenta, os neonatos com transposição dependem da mistura entre as circulações sistêmica e pulmonar paralelas para sobreviverem. Nos pacientes com septo ventricular intacto, existe uma comunicação através da PCA e do forame oval persistente. Esses pacientes em geral são clinicamente cianóticos desde as primeiras horas de vida, levando ao diagnóstico precoce. Os neonatos com comunicação interventricular associada costumam ter maior mistura entre as circulações sistêmica e pulmonar e podem não apresentar cianose intensa.

Em neonatos com transposição das grandes artérias e septo ventricular intacto, uma PaO_2 muito baixa (15–20 torr) com $PaCO_2$ alta (apesar de movimentos torácicos e ventilação adequados) e acidose metabóli-

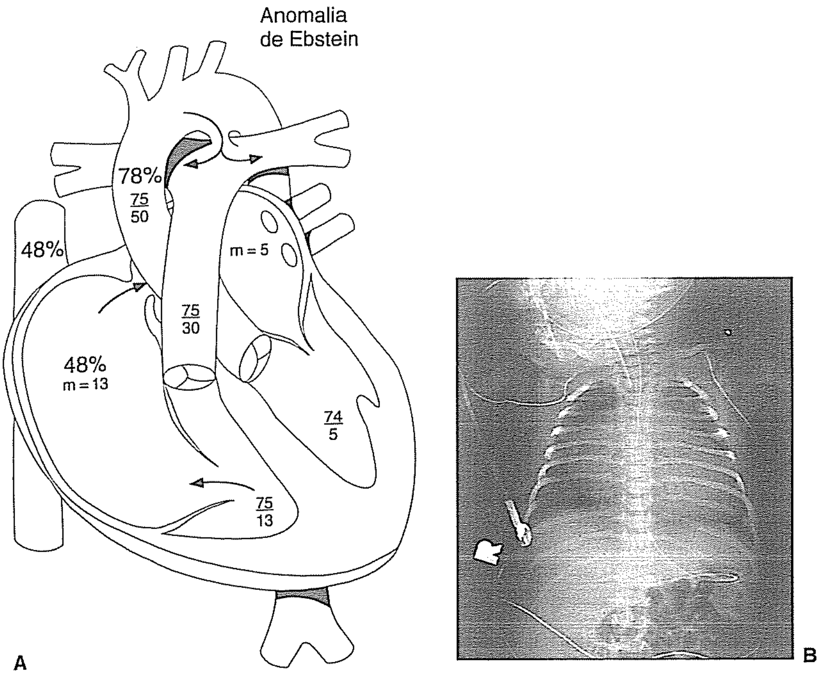


Fig. 25.10 **A:** Anomalia de Ebstein (com grande canal arterial não-restritivo). Os achados anatômicos e hemodinâmicos típicos incluem (i) deslocamento inferior da valva tricúspide para dentro do ventrículo direito, o que também pode causar obstrução subpulmonar; (ii) ventrículo direito muscular diminuto; (iii) aumento acentuado do átrio direito devido à parte "atrializada" do ventrículo direito, além de insuficiência tricúspide; (iv) *shunt* direito-esquerda ao nível atrial (observe a saturação arterial de oxigênio de 78%); (v) *shunt* esquerdo-direita e hipertensão pulmonar secundários a um grande canal arterial persistente que supre o fluxo sanguíneo pulmonar; (vi) baixo débito cardíaco (observe a baixa saturação venosa mista de oxigênio na veia cava superior). **B:** Radiografia de tórax em neonato com anomalia de Ebstein grave e ausência de fluxo sanguíneo pulmonar significativo através do canal arterial. A cardiomegalia decorre de dilatação acentuada do átrio direito. A trama vascular pulmonar está diminuída devido ao hipofluxo sanguíneo pulmonar. Hipoplasia dos pulmões é comum porque o coração grande atua como uma "lesão expansiva".

ca são marcadores de redução acentuada do fluxo sanguíneo pulmonar efetivo e exigem atenção urgente. O manejo inicial do paciente gravemente hipoxêmico com transposição inclui (i) **garantir mistura adequada** entre os dois circuitos paralelos e (ii) **maximizar a saturação venosa mista de oxigênio.**

Nos pacientes que não respondem com aumento da saturação arterial de oxigênio à abertura do canal arterial com prostaglandina (esses neonatos geralmente têm comunicações interatriais muito restritivas e/ou hipertensão pulmonar), **o forame oval deve ser aberto como um procedimento de emergência por septostomia atrial por balão.** Hiperventilação e tratamento com bicarbonato de sódio são medidas importantes para promover alcalose, diminuir a resistência vascular pulmonar e aumentar o fluxo sanguíneo pulmonar (o que aumenta a mistura atrial após septostomia).

Na transposição das grandes artérias, a maior parte do fluxo sanguíneo sistêmico é retorno venoso sistêmico recirculado. Na presença de mistura precária, pode-se ganhar muito aumentando a saturação venosa mista de oxigênio, a qual é **o principal determinante da saturação arterial sistêmica de oxigênio.** Tais manobras incluem (i) reduzir o consumo corporal total de oxigênio (relaxantes musculares, sedação, ventilação mecânica) e (ii) aumentar o transporte de oxigênio (aumento do débito cardíaco com agentes inotrópicos, aumento da capacidade de transporte de oxigênio por tratamento da anemia). As causas coexistentes de dessaturação venosa pulmonar (p. ex., pneumotórax) também devem ser pesquisadas e tratadas. A elevação da FiO_2 para 100% terá pouco efeito sobre a PO_2 arterial, a menos que sirva para reduzir a resistência vascular pulmonar e elevar o fluxo sanguíneo pulmonar.

Na era atual, o tratamento definitivo é a correção cirúrgica com o procedimento de *switch* arterial no período neonatal precoce. Se hipoxemia grave persistir a despeito do tratamento clínico, pode-se indicar suporte mecânico com oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) ou cirurgia de *switch* arterial urgente.

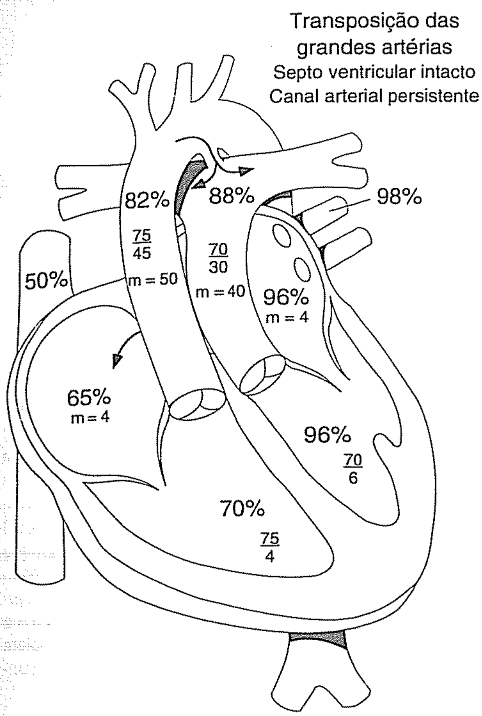


Fig. 25.11 Transposição das grandes artérias com septo ventricular intacto, canal arterial persistente grande (com PGE_1) e comunicação interatrial (após septostomia atrial por balão). Observe o seguinte: (i) a aorta origina-se do ventrículo direito anatômico, e a artéria pulmonar do ventrículo esquerdo anatômico; (ii) "fisiologia de transposição", com saturação de oxigênio mais alta na artéria pulmonar do que na aorta; (iii) "mistura" entre as circulações paralelas (veja o texto) aos níveis atrial (após septostomia atrial por balão) e ductal; (iv) *shunt* do átrio esquerdo para o direito através da comunicação interatrial (não mostrada) com equalização das pressões atriais; (v) *shunt* da aorta para a artéria pulmonar através do canal arterial; (vi) hipertensão pulmonar devida a um canal arterial grande. PGE_1 = prostaglandina E1.

D. Lesões com mistura intracardíaca completa

1. O **tronco arterioso** (veja a Fig. 25.12) consiste em uma única artéria grande que se origina do coração e dá origem (em ordem) às artérias coronárias, pulmonares e braquiocefálicas. A valva truncal muitas vezes é anatomicamente anormal (apenas 50% são tricúspides) e espessada, estenótica e/ou regurgitante. Uma comunicação interventricular coexistente está presente em > 98% dos casos. O arco aórtico situa-se no lado direito em um terço dos casos; outras anormalidades do arco, como hipoplasia, coarctação e interrupção, são vistas em 10% dos casos. Anomalias extracardíacas estão presentes em 20 a 40% dos casos. Trinta e cinco por cento dos pacientes com tronco arterioso possuem uma deleção do cromossomo 22 em 22q11, detectável pelo teste de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH).

   A maioria esmagadora dos neonatos com tronco arterioso apresenta-se com sintomas de ICC nas primeiras semanas de vida. Os neonatos podem estar um pouco cianóticos, mas os sinais e sintomas de ICC costumam predominar. O fluxo sanguíneo pulmonar está aumentado, e hipertensão pulmonar significativa é comum. A história natural do tronco arterioso é bem desanimadora. Se não reparado, apenas 15 a 30% sobrevivem ao primeiro ano de vida. Ademais, nos sobreviventes do período neonatal imediato, a ocorrência de doença vascular pulmonar irreversível acelerada é comum, tornando o reparo cirúrgico no período neonatal (ou tão logo o diagnóstico seja definido) o tratamento de escolha. O "tratamento clínico" da insuficiência cardíaca seria considerado apenas uma medida contemporizadora até que a correção cirúrgica fosse realizada.

2. A **conexão venosa pulmonar anômala total** (veja as Figs. 25.13A e 25.13B) ocorre quando todas as veias pulmonares drenam para o sistema venoso sistêmico, com mistura completa do retorno venoso pulmonar e sistêmico geralmente no átrio direito. Portanto, o fluxo sanguíneo sistêmico depende de um *shunt* obrigatório através do forame oval persistente para o lado esquerdo do coração. As conexões anômalas das veias pulmonares podem ser (i) supracardíacas (geralmente para a veia cava superior direita ou veia braquiocefálica através de uma veia vertical persistente); (ii) cardíacas (geralmente ao átrio direito ou seio coronário); (iii) subdiafragmáticas (geralmente para o sistema porta); ou (iv) drenagem mista.

   Em pacientes com conexão total abaixo do diafragma, a via é freqüentemente obstruída com limitação grave do fluxo sanguíneo pulmonar, hipertensão pulmonar e cianose profunda. Essa forma de conexão venosa pulmonar anômala total é uma emergência cirúrgica, com benefícios mínimos do tratamento clínico. Embora a PGE_1 mantenha a perviedade do canal arterial, a limitação do fluxo sanguíneo pulmo-

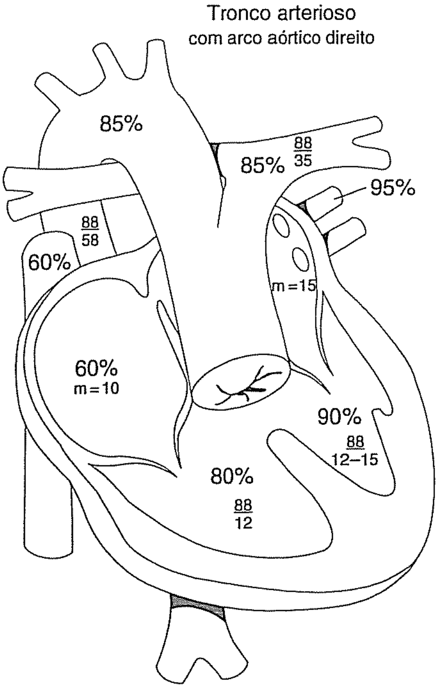


Fig. 25.12 Tronco arterioso (com arco aórtico direito). Os achados anatômicos e hemodinâmicos típicos incluem (i) uma artéria única origina-se do conotronco, dando origem às artérias coronárias (não mostradas), artérias pulmonares e vasos braquiocefálicos; (ii) valva truncal anormal (tetracúspide, mostrada) com estenose e/ou insuficiência comuns; (iii) arco aórtico direito (ocorre em ~30% dos casos); (iv) grande comunicação interventricular conoventricular; (v) hipertensão arterial pulmonar com grande *shunt* esquerdo-direita (observe a saturação de oxigênio na veia cava superior de 60% e na artéria pulmonar de 85%); (vi) ocorre mistura completa (do retorno venoso sistêmico e pulmonar) ao nível dos grandes vasos.

nar nesses pacientes **não** decorre de fluxo anterógrado limitado para o circuito pulmonar, mas antes de obstrução da saída nas veias pulmonares. Na era atual da prostaglandina, do suporte ventilatório e da terapia intensiva clínica avançada, a conexão venosa pulmonar anômala total representa uma das poucas lesões remanescentes que exige intervenção cirúrgica de emergência, "no meio da noite". O reconhecimento precoce do problema (Fig. 25.13B) e a intervenção cirúrgica imediata (anastomose cirúrgica da confluência venosa pulmonar com o átrio direito) são essenciais à sobrevida do recém-nascido. Os pacientes com grau leve de obstrução apresentam tipicamente sintomas mínimos, e muitos neonatos passam despercebidos até mais tarde na lactância, quando manifestam sinais e sintomas de ICC.

3. **Ventrículos únicos complexos.** Existem múltiplas anomalias complexas que compartilham a fisiologia comum de mistura complexa do retorno venoso sistêmico e pulmonar, freqüentemente com conexões anômalas das veias sistêmicas e/ou pulmonares e com obstrução de um dos grandes vasos (em geral, a artéria pulmonar). Nos casos com polisplenia associada ou asplenia e anormalidades da posição das vísceras, usa-se o termo *síndrome de heterotaxia.* Fisiologicamente, os fluxos sanguíneos sistêmico e pulmonar são determinados pelo equilíbrio da resistência anatômica e/ou vascular nas circulações sistêmica e pulmonar. No ventrículo único bem equilibrado, a saturação de oxigênio na artéria pulmonar e na aorta será essencialmente igual (em geral, na faixa de 75–85%) com pH normal na gasometria arterial ("fisiologia de ventrículo único"). Foge ao escopo deste capítulo definir em mais detalhes esse grupo heterogêneo de pacientes, porém todos serão reprovados no teste de hiperoxia, a maioria terá anormalidades significativas no ECG e raramente há alguma dúvida acerca do diagnóstico de cardiopatia congênita complexa (até mesmo antes da confirmação anatômica pelo ecocardiograma). Como há mistura complexa do retorno venoso e uma única câmara-bomba, o manejo inicial é semelhante ao descrito para a síndrome do coração esquerdo hipoplásico (veja V.A.4).

E. **Lesões com *shunt* esquerdo-direita.** Na maioria das vezes, os neonatos com lesões com *shunt* esquerdo-direita puras não são diagnosticados em decorrência de uma doença sistêmica grave, mas sim devido ao achado de sopro ou sintomas de ICC que geralmente surgem no final do período neonatal ou depois. A lesão desse grupo com maior probabilidade de exigir atenção no berçário é a PCA.

1. **PCA** não é particularmente comum em recém-nascidos a termo e raramente causa ICC. Contudo, a freqüência com que um neonato prematuro terá um *shunt* esquerdo-direita hemodinamicamente significativo através da PCA é inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso.

   A apresentação típica da PCA começa com um sopro sistólico ejetivo rude audível sobre todo o precórdio, porém mais alto na borda esternal esquerda superior e nas áreas infraclaviculares esquerdas. À

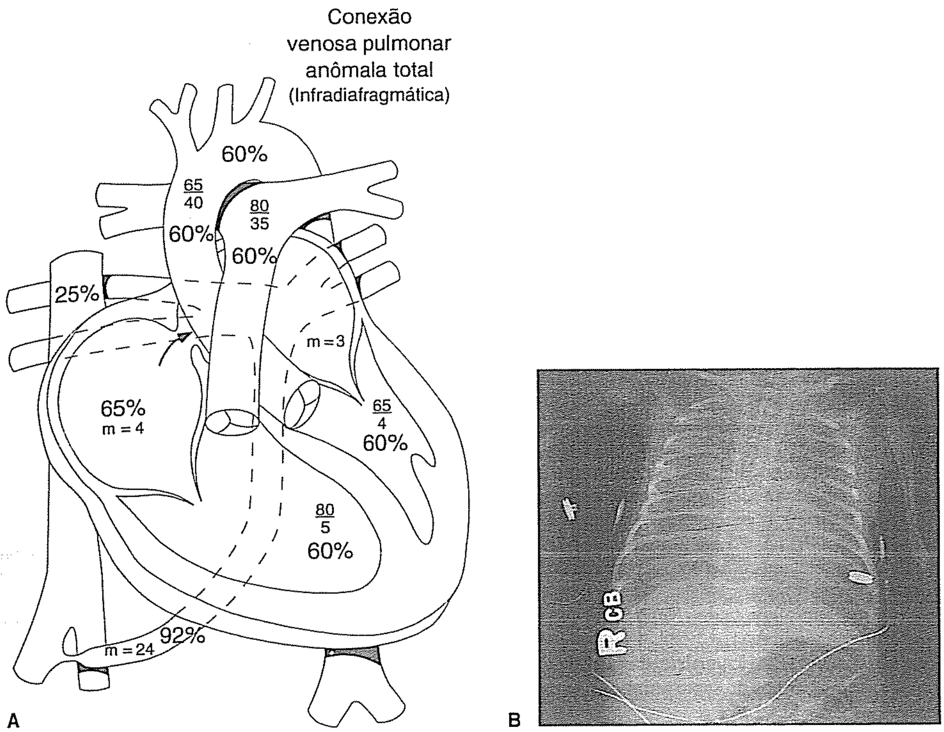


Fig. 25.13 **A:** Conexão venosa pulmonar anômala total infradiafragmática. Observe o seguinte: (i) a confluência venosa pulmonar não se conecta com o átrio esquerdo, mas desce para conectar-se com a circulação portal abaixo do diafragma. Com freqüência, essa conexão está intensamente obstruída; (ii) a obstrução do retorno venoso pulmonar resulta em elevação significativa das pressões venosas pulmonares, hipofluxo sanguíneo pulmonar, edema pulmonar e dessaturação venosa pulmonar (92%); (iii) pressão sistêmica a supra-sistêmica na artéria pulmonar (na ausência de persistência do canal arterial, as pressões arteriais pulmonares podem exceder as pressões sistêmicas quando há obstrução venosa pulmonar grave); (iv) todo o fluxo sanguíneo sistêmico deve provir do *shunt* direito-esquerda no forame oval; (v) saturações de oxigênio quase iguais em todas as câmaras do coração (isto é, mistura completa ao nível do átrio direito), com hipoxemia grave (saturação sistêmica de oxigênio de 60%) e baixo débito cardíaco (saturação venosa mista de oxigênio de 25%). **B:** Radiografia de tórax em recém-nascido de 16 horas de idade com obstrução infradiafragmática grave do retorno venoso pulmonar. Observe o edema pulmonar, coração pequeno e pulmões hiperinsuflados (sob ventilação mecânica). A despeito de altas pressões de insuflação e expiratória final positiva e FiO_2 de 1, a gasometria arterial revelou pH de 7,02, tensão arterial de dióxido de carbono ($Paco_2$) de 84 e tensão arterial de oxigênio (Pao_2) de 23 torr. Um tratamento cirúrgico de emergência está indicado.

medida que a resistência vascular pulmonar diminui, o sopro aumenta de intensidade e depois torna-se contínuo (isto é, estende-se além da segunda bulha cardíaca). Os pulsos periféricos aumentam de amplitude ("pulsos céleres"), a pressão de pulso alarga-se para > 25 mm Hg, o impulso precordial torna-se hiperdinâmico e a função respiratória do paciente se deteriora (manifesta-se como taquipnéia ou apnéia, retenção de dióxido de carbono e necessidade crescente de ventilação mecânica). Radiografias de tórax seriadas mostram aumento do tamanho do coração, e os pulmões podem parecer mais radiopacos.

É importante lembrar que essa evolução típica dos sinais clínicos **não é específica** apenas da PCA hemodinamicamente significativa. Outras lesões podem produzir pulsos céleres, precórdio hiperdinâmico e cardiomegalia (p. ex., fístula arteriovenosa ou janela aorticopulmonar). Geralmente, contudo, a avaliação clínica do recém-nascido prematuro com os achados típicos de um canal arterial hemodinamicamente significativo é adequada para orientar as decisões terapêuticas. Se houver dúvida acerca do diagnóstico, um ecocardiograma esclarecerá o diagnóstico anatômico.

O manejo clínico inicial inclui suporte ventilatório intenso, restrição hídrica e diuréticos. Nos pacientes sintomáticos, realiza-se uma tentativa inicial de fechamento não-cirúrgico da PCA com indometacina no neonato prematuro, a qual é eficaz em cerca de 80% dos casos. O peso ao nascer não in-

fluencia a eficácia da indometacina, e não há aumento das complicações da cirurgia após terapia com indometacina malsucedida. Nos pacientes assintomáticos, a eficácia da administração profilática de indometacina é controversa. As reações adversas à indometacina incluem oligúria transitória, anormalidades eletrolíticas, diminuição da função plaquetária e hipoglicemia. As contra-indicações ao uso da indometacina e informações sobre a posologia são descritas no Apêndice A.

As indicações de fechamento da PCA variam de uma instituição para outra. Em geral, recomendamos o tratamento clínico para neonatos prematuros < 1.000 g sob ventilação mecânica quando a PCA se evidencia, independentemente da presença de sinais ou sintomas de *shunt* esquerdo-direita significativo. Para os recém-nascidos maiores que 1.000 g, recomendamos o tratamento com indometacina apenas depois do aparecimento de sinais cardiovasculares ou respiratórios de um canal arterial hemodinamicamente significativo. Alguns neonatos que são refratários ao primeiro ciclo de tratamento com indometacina podem responder a um segundo ciclo.

Os pacientes sintomáticos que não respondem ao segundo tratamento com indometacina ou não a toleram devido aos efeitos colaterais devem ser submetidos à ligadura cirúrgica após documentação ecocardiográfica da persistência do canal.

O ibuprofeno foi recentemente aprovado para uso em recém-nascidos nos Estados Unidos. É tão eficaz quanto a indometacina no fechamento da PCA, mas parece ter melhor perfil de segurança (débito urinário mais normal, menos elevação da uréia e creatinina, menos redução do fluxo sanguíneo mesentérico e maior auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral). As taxas de enterocolite necrosante, hemorragia digestiva e hemorragia intraventricular não foram significativamente reduzidas no grupo tratado com ibuprofeno em comparação com o grupo da indometacina. Ao contrário da indometacina, o uso profilático precoce do ibuprofeno não diminuiu a taxa de hemorragia intraventricular. O ibuprofeno-lisina não esteve associado à maior incidência de hipertensão pulmonar e doença pulmonar crônica relatada com o uso da preparação ibuprofeno-trisidroxi-aminometano (THAM). Estudos farmacocinéticos mostraram que o ibuprofeno-lisina não desloca a bilirrubina da albumina. Atualmente utilizamos o ibuprofeno-lisina (Neoprofen) como opção para fechamento da PCA após o primeiro dia de vida (veja o Apêndice A).

2. O **canal atrioventricular total** (veja a Fig. 25.14) engloba uma combinação de defeitos na (i) parte endocárdica do septo atrial, (ii) na parte de entrada do septo ventricular e (iii) uma valva atrioventricu-

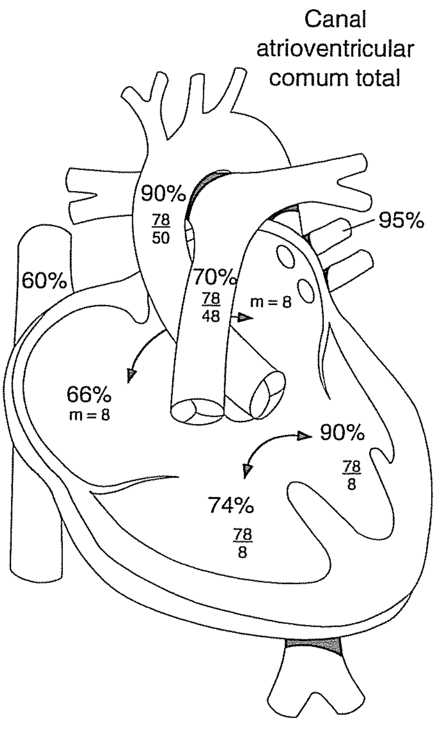


Fig. 25.14 Canal atrioventricular comum total. Os achados anatômicos e hemodinâmicos típicos incluem (i) grandes comunicações interatrial e interventricular do tipo dos coxins endocárdicos; (ii) valva atrioventricular única; (iii) hipertensão arterial pulmonar (devida à grande comunicação interventricular); (iv) *shunt* bidirecional (com hipoxemia leve) aos níveis atrial e ventricular quando a resistência vascular pulmonar está elevada no período neonatal inicial. Com a queda subseqüente da resistência vascular pulmonar, o *shunt* torna-se predominantemente esquerdo-direita com sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

lar única comum. Devido ao grande *shunt* esquerdo-direita, que aumenta à medida que a resistência vascular pulmonar cai, esses neonatos costumam apresentar-se no início da vida com ICC. Também pode haver algum grau de cianose, particularmente no período neonatal imediato antes da diminuição da resistência vascular pulmonar. Na ausência de obstrução associada do trato de saída ventricular direito, as pressões arteriais pulmonares estão em níveis sistêmicos; a resistência vascular pulmonar está freqüentemente elevada, sobretudo em pacientes com trissomia do 21.

Cerca de 70% dos neonatos com canal atrioventricular total têm trissomia do 21; a detecção dos achados fenotípicos da síndrome de Down muitas vezes leva à avaliação do paciente para cardiopatias congênitas (Quadro 25.5). No período neonatal imediato, esses neonatos podem ter um teste de hiperoxia duvidoso porque pode haver algum *shunt* direito-esquerda através das grandes conexões intracardíacas. Os sintomas de insuficiência cardíaca congestiva surgem durante as primeiras semanas de vida, quando a resistência vascular pulmonar cai e o paciente manifesta *shunt* esquerdo-direita intenso. Tais pacientes exibem o achado típico no ECG de "eixo superior" (eixo do QRS de 0 a −180 graus; veja a Fig. 25.15), o qual pode ser um indício útil da presença de cardiopatia congênita no recém-nascido com trissomia do 21.

A maioria dos pacientes com canal atrioventricular total necessita de tratamento clínico imediato da ICC sintomática, porém um tratamento clínico prolongado nos pacientes com atraso do crescimento e insuficiência cardíaca sintomática não se justifica. O reparo cirúrgico completo é realizado eletivamente aos 4 a 6 meses de idade, com reparo antecipado nos pacientes sintomáticos. Em nossa experiência, a cirurgia corretiva do canal atrioventricular total pode ser bem realizada no início da lactância com bons resultados.

3. A **comunicação interventricular** é a causa mais comum de ICC após o período neonatal inicial. As comunicações interventriculares moderadas ou grandes tornam-se hemodinamicamente significativas à medida que a resistência vascular pulmonar diminui e o fluxo sanguíneo pulmonar aumenta devido ao *shunt* esquerdo-direita através do defeito. Como essa evolução geralmente leva 2 a 4 semanas, os neonatos a termo com comunicação interventricular e sintomas de ICC devem ser investigados à procura de anormalidades anatômicas coexistentes, como obstrução do trato de saída do ventrículo direito, coarctação da aorta ou PCA. Os recém-nascidos prematuros, que possuem resistência vascular pulmonar inicial mais baixa, podem manifestar sintomas clínicos de insuficiência cardíaca mais cedo ou precisar de ventilação mecânica mais longa em comparação com neonatos a termo.

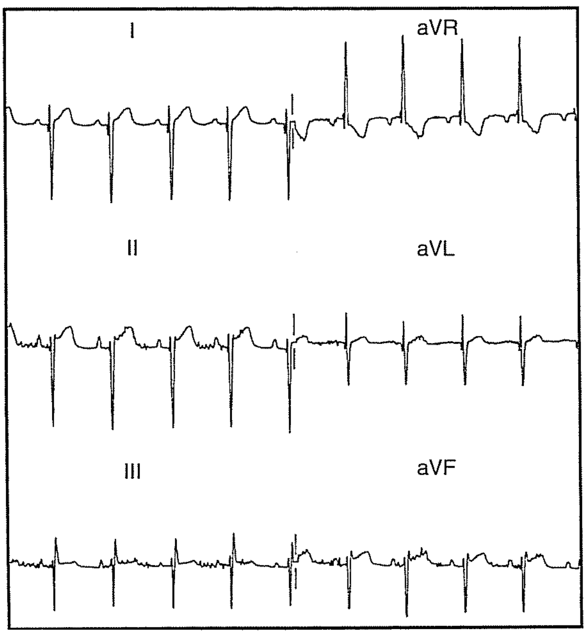


Fig. 25.15 Eixo superior ("noroeste) visto no eletrocardiograma (apenas as derivações no plano frontal são mostradas) em recém-nascido com canal atrioventricular total. Observe a deflexão para cima inicial do complexo QRS (e deflexão subseqüente predominantemente negativa) nas derivações I e aVF. Um eixo superior (0–180 graus) está presente em 95% dos pacientes com defeitos dos coxins endocárdicos.

QUADRO 25.9 Cirurgias Neonatais Comuns e suas Seqüelas Precoces

Lesão	Reparo cirúrgico (epônimo)	Seqüelas pós-operatórias precoces	
		Comuns	**Raras**
Procedimentos corretivos TGA	Procedimento de *switch* arterial (Jatene) **1.** Divisão e reanastomose da AP ao VD e da aorta ao VE (ventrículos corrigidos anatomicamente) **2.** Transferência das artérias coronárias **3.** Fechamentos de comunicações septais, se presentes	Redução transitória do débito cardíaco 6–12 h após cirurgia	Estenose ou oclusão do óstio coronariano/ morte súbita Paresia do hemidiafragma Quilotórax
	Procedimento de *switch* atrial (Senning ou Mustard) **1.** Anteparo intra-atrial do retorno venoso sistêmico para o VE (para AP) e do retorno venoso pulmonar para o VD (para AO) **2.** Fechamento de comunicações septais, se presentes	Taquicardia supraventricular Síndrome do nó sinoatrial Insuficiência tricúspide	Obstrução venosa pulmonar ou sistêmica
TF	**1.** Fechamento com *patch* da CIV através de ventriculotomia ou do átrio direito **2.** Aumento do TSVD com *patch* infundibular ou ressecção de feixe muscular **3.** ± Valvotomia pulmonar **4.** ± *Patch* transanular de VD para AP **5.** ± Conduto de VD para AP	Insuficiência pulmonar (se *patch* transanular, valvotomia ou conduto sem válvula) Disfunção transitória de VD *Shunt* direito-esquerda através do FOP, geralmente se resolve após a cirurgia à medida que a função de VD melhora	*Shunt* esquerdo-direita residual no *patch* da CIV Obstrução residual do TSVD Taquicardia ectópica juncional Bloqueio atrioventricular total
CoA	Ressecção com anastomose término-terminal ou Retalho subclávio (técnica de Waldhaussen) ou Ampliação por *patch*	Hipertensão sistêmica Ausência de pulso no braço esquerdo (se Waldhaussen)	Íleo paralítico Paresia do hemidiafragma Paresia de cordas vocais Quilotórax

PCA	Ligadura (± divisão) da PCA por meio de toracotomia aberta e visualização direta ou videotoracoscopia	–	Paresia do hemidiafragma Paresia das cordas vocais Quilotórax Interrupção da AP esquerda ou aorta descendente
CVPAT	1. Reanastomose da confluência venosa pulmonar à face posterior do átrio esquerdo 2. Divisão da veia conectora	Hipertensão pulmonar Débito cardíaco baixo transitório	Obstrução venosa pulmonar residual
Tronco arterioso	1. Fechamento da CIV; anteparo de VE para tronco (neoaorta) 2. Remoção das AP do tronco 3. Colocação de conduto de VD para as AP	Hipertensão pulmonar reativa Disfunção transitória de VD com *shunt* direito-esquerda através do FOP Hipocalcemia (síndrome de DiGeorge)	Estenose ou insuficiência da valva truncal CIV residual Bloqueio atrioventricular total
Procedimento paliativo SCEH*	Estágio I (Norwood) 1. Conexão da AP principal à aorta com reconstrução do arco aórtico 2. *Shunt* sistêmico-pulmonar 3. Septectomia atrial	Baixo débito cardíaco sistêmico devido ao hiperfluxo sanguíneo pulmonar	Obstrução do arco aórtico Comunicação interatrial restritiva
Lesões complexas com hipofluxo sanguíneo pulmonar*	*Shunt* sistêmico-pulmonar (usando tubo protético = *shunt* de Blalock-Taussig modificado; usando artéria subclávia = *shunt* de Blalock-Taussig clássico)	Hiperfluxo sanguíneo pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva leve	Paresia do hemidiafragma Paralisia das cordas vocais Quilotórax Seroma
Lesões complexas com hiperfluxo sanguíneo pulmonar*	Ligadura da AP principal, criação de *shunt* sistêmico-pulmonar Cerclagem da AP (constrição com prótese ou Silastic da AP principal)	–	Distorção da AP Aneurisma da AP principal

TGA = transposição das grandes artérias; AP = artéria pulmonar; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo; AO = aorta; TF = tetralogia de Fallot; CIV = comunicação interventricular; TSVD = trato de saída do ventrículo direito; FOP = forame oval persistente; PCA = persistência do canal arterial; CoA = coarctação da aorta; CVPAT = conexão venosa pulmonar anômala total; SCEH = síndrome do coração esquerdo hipoplásico.

*Em pacientes com ventrículo único, o objetivo é separar o retorno venoso pulmonar e sistêmico, redirecionando o sangue venoso sistêmico diretamente para as artérias pulmonares (cirurgia de Fontan), embora essa etapa seja realizada mais tarde na lactância ou no início da segunda infância

Fonte: Adaptado de Wernovsky G, Erickson LC, Weasel DL. Cardiac emergencies. In: May HL, ed. *Emergency medicine*. Boston: Little, Brown and Company, 1992.

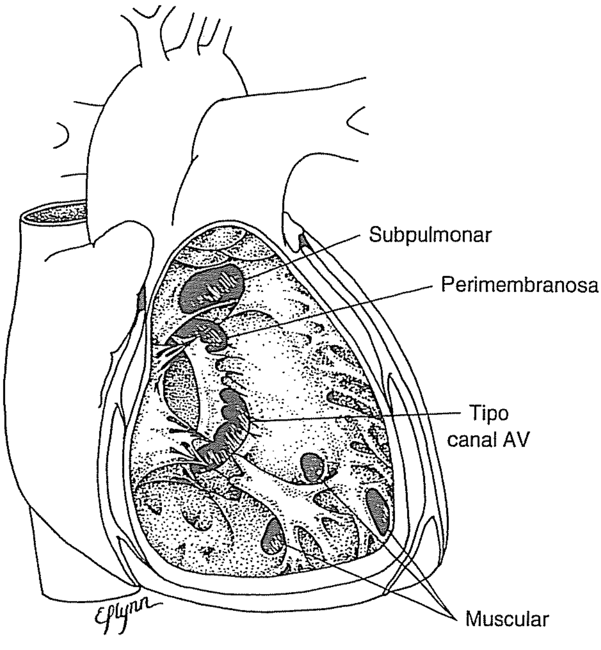


Fig. 25.16 Diagrama dos tipos de comunicações interventriculares, vistas a partir do ventrículo direito. AV = atrioventricular. (Fyler DC, ed. Nadas' Pediatric Cardiology, primeira edição. Hanley & Belfus, Inc., Mosby-Year Book, Inc., 1992.)

As comunicações interventriculares podem ocorrer em qualquer parte do septo ventricular e são classificadas segundo sua localização (veja a Fig. 25.16). As comunicações no septo membranoso constituem o tipo mais comum. Em geral, o diagnóstico de comunicação interventricular é inicialmente suspeitado ao exame físico do recém-nascido; o ecocardiograma confirma o diagnóstico e localiza o defeito no septo ventricular. Como um grande número (até 90% de acordo com o tipo anatômico e o tamanho) das comunicações interventriculares fecha-se espontaneamente nos primeiros meses de vida, a cirurgia é em geral adiada para depois do período neonatal. Em séries grandes, apenas 15% dos pacientes com comunicação interventricular tornam-se clinicamente sintomáticos. O tratamento clínico da ICC inclui digoxina, diuréticos e suplementação calórica. Atraso do crescimento é o sintoma mais comum de ICC não inteiramente compensada pelo manejo clínico. Quando ocorre, atraso do crescimento é uma indicação para reparo cirúrgico do defeito.

F. **Cirurgia cardíaca no recém-nascido.** No passado, devido ao alto risco da cirurgia cardíaca aberta no início da vida, os neonatos criticamente enfermos eram submetidos principalmente a procedimentos paliativos ou a tratamento clínico prolongado. A circulação não reparada e as anormalidades hemodinâmicas residuais freqüentemente geravam problemas secundários no coração, nos pulmões e no cérebro, além dos problemas mais inespecíficos de atraso do crescimento, hospitalizações freqüentes e infecções. Ademais, há o ônus psicológico difícil de quantificar para a família de um lactente com enfermidade crônica.

Baixo peso ao nascer não deve ser considerado uma contra-indicação absoluta ao reparo cirúrgico. Em uma série, o tratamento clínico prolongado em neonatos de baixo peso ao nascer para obter ganho ponderal na presença de sobrecarga hemodinâmica significativa não aumentou a taxa de sobrevida, e a terapia intensiva prolongada acarretou complicações hospitalares. Acreditamos que o neonato sintomático com cardiopatia congênita deve ser reparado tão logo possível, a fim de prevenir as seqüelas secundárias da lesão congênita no coração, nos pulmões e no cérebro.

Recentemente, os avanços nas técnicas cirúrgicas, circulação extracorpórea e terapia intensiva do recém-nascido e lactente resultaram em melhoras expressivas da mortalidade cirúrgica e da qualidade de vida dos sobreviventes. Foge ao escopo deste capítulo descrever os múltiplos procedimentos cirúrgicos atualmente empregados no tratamento das cardiopatias congênitas; o leitor pode consultar o Quadro 25.9 e os manuais de cirurgia cardíaca.

VI. CARDIOPATIAS ADQUIRIDAS

A. A **miocardite** pode ocorrer no recém-nascido como uma doença isolada ou como parte de uma doença generalizada com hepatite e/ou encefalite associadas. A miocardite geralmente advém de infecção viral (sendo as mais comuns coxsackie, rubéola e varicela), porém outros agentes infecciosos como bactérias e fungos e distúrbios não-infecciosos como doenças auto-imunes também podem causá-la. Embora a apre-

sentação clínica (e em alguns casos a biopsia do endomiocárdio) defina o diagnóstico, a identificação do agente etiológico atualmente não é realizada na maioria dos casos.

O neonato com miocardite aguda apresenta-se com sinais e sintomas de ICC (veja III.B.1) e/ou arritmia (veja VIII). A evolução da doença é freqüentemente fulminante e fatal; contudo, pode ocorrer recuperação plena da função ventricular se o paciente puder ser apoiado e sobreviver à doença aguda. Os cuidados de apoio incluem oxigênio suplementar, diuréticos, agentes inotrópicos, redução da pós-carga e ventilação mecânica. Nos casos graves, pode-se considerar suporte mecânico do miocárdio com ECMO ou dispositivos de auxílio ventricular. Deve-se ter cautela na administração de digoxina, devido ao risco de potencializar arritmias ou bloqueio atrioventricular total (BAVT).

B. **Isquemia miocárdica transitória** com disfunção miocárdica pode ocorrer em qualquer recém-nascido com história de asfixia perinatal. A disfunção miocárdica pode estar associada a doença auto-imune materna, como lúpus eritematoso sistêmico. Com freqüência ausculta-se um sopro tricúspide ou mitral de insuficiência. Elevação da fração MB da creatinoquinase sérica ou do nível de troponina cardíaca ajuda a determinar a presença de lesão miocárdica. O tratamento de apoio é determinado pela intensidade da disfunção miocárdica.

C. As **miocardiopatias hipertróficas e dilatadas** representam um complexo raro e multifatorial de doenças, cuja descrição completa foge ao escopo deste capítulo. O diagnóstico diferencial compreende doenças primárias (p. ex., causas genéticas e distúrbios metabólicos, de depósito e neuromusculares) ou secundárias (p. ex., infecção de órgãos-alvo, isquemia, doença endócrina, distúrbios nutricionais, drogas etc.). O leitor encontrará uma discussão mais completa em livros de cardiologia pediátrica.

A miocardiopatia hipertrófica mais comum que se apresenta no período neonatal é aquele tipo encontrado em **recém-nascidos de mães diabéticas**. Nos seus aspectos ecocardiográficos e hemodinâmicos, esses neonatos são indistinguíveis dos pacientes com outros tipos de miocardiopatia hipertrófica. Eles são diferentes em um aspecto importante: sua miocardiopatia resolve-se completamente dentro de 6 a 12 meses. A detecção de um sopro sistólico ejetivo, com ou sem ICC, em recém-nascido de mãe diabética deve levantar a possibilidade de cardiopatia congênita, incluindo miocardiopatia hipertrófica. O tratamento consiste em medidas de apoio que visam aos sintomas de ICC do recém-nascido. O propranolol tem sido usado com sucesso em alguns pacientes com obstrução grave. A maioria dos pacientes não requer tratamento específico nem acompanhamento cardíaco a longo prazo. (Veja o Cap. 1.)

VII. FARMACOLOGIA

A. **PGE_1.** A PGE_1 tem sido usada desde o fim da década de 1970 para manter farmacologicamente a perviedade do canal arterial em pacientes com fluxo sanguíneo sistêmico ou pulmonar dependente do canal. Ela deve ser administrada como infusão parenteral contínua, e a dose inicial habitual é 0,05 a 0,1 μg/kg/minuto. Uma vez alcançado o efeito terapêutico, muitas vezes pode-se reduzir a dose para apenas 0,025 μg/kg/minuto sem perda do efeito. A resposta à PGE_1 às vezes é imediata se a persistência do canal for importante para o estado hemodinâmico do neonato. A ausência de resposta à PGE_1 pode significar que o diagnóstico inicial estava incorreto, que o canal arterial é refratário à PGE_1 (em geral, apenas em neonatos maiores) ou que o canal arterial está ausente. O local de infusão não tem resposta significativa à resposta do canal à PGE_1. As reações adversas à PGE_1 incluem apnéia (10–12%), febre (14%), rubor cutâneo (10%), bradicardia (7%), crises epilépticas (4%), taquicardia (3%), parada cardíaca (1%) e edema (1%). Veja no Quadro 25.10 o protocolo de mistura e posologia da PGE_1.

B. A **infusão de aminas simpaticomiméticas** é a base do tratamento farmacológico para aumentar o débito cardíaco e é descrita em detalhes em outra parte deste livro. As catecolaminas, endógenas (dopamina, epinefrina) ou sintéticas (dobutamina, isoproterenol), exercem seus efeitos estimulando os receptores

QUADRO 25.10 Preparação Sugerida de Prostaglandina E_1

Acrescentar 1 ampola (500 μg/1 mL) a:	Concentração (μg/mL)	mL/h × peso (kg), necessário para infundir 0,1 μg/kg/min
200 mL	2,5	2,4
100 mL*	5	1,2
50 mL	10	0,6

*Em geral, a diluição mais conveniente fornece um quarto da necessidade hídrica de manutenção. Em geral mistura-se com solução glicosada para neonatos.

Fonte: Adaptado de Wernovsky G, Erickson LC, Wessel DL. Cardiac emergencies. In: May HL, ed. *Emergency medicine.* Boston: Little, Brown and Company, 1992.

adrenérgicos miocárdicos e vasculares. Tais agentes devem ser ministrados como uma infusão parenteral contínua. Podem ser fornecidos em combinação no recém-nascido criticamente enfermo, na tentativa de maximizar os efeitos positivos de cada agente e minimizar seus efeitos negativos. Durante a infusão de catecolaminas, os pacientes devem ser monitorados estreitamente, em geral com monitor eletrocardiográfico e cateter arterial. Antes de iniciar a infusão de aminas simpaticomiméticas, deve-se repor o volume intravascular, se necessário, embora isso possa comprometer ainda mais uma lesão congênita com sobrecarga de volume coexistente. As reações adversas às infusões de catecolaminas incluem taquicardia (que aumenta o consumo miocárdico de oxigênio), arritmias atriais e ventriculares e aumento da pós-carga devido à vasoconstrição periférica (que pode reduzir o débito cardíaco). O Quadro 25.11 apresenta a mistura e a posologia recomendadas para as aminas simpaticomiméticas.

C. Agentes redutores da pós-carga

1. Os **inibidores da fosfodiesterase** como a **milrinona** são compostos da **bipiridina** que inibem seletivamente a fosfodiesterase de nucleotídios cíclicos. Esses agentes não-glicosídicos e não-simpaticomiméticos exercem seu efeito no desempenho cardíaco por elevação do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) no miocárdio e músculo vascular, mas o fazem independentemente dos receptores β. O AMP cíclico promove um aumento da contração por meio da regulação do cálcio através de dois mecanismos: (i) ativação da proteinoquinase (que catalisa a transferência de grupos fosfato do trifosfato de adenosina [ATP] levando a uma entrada de cálcio mais rápida através dos canais de cálcio e (ii) ativação das bombas de cálcio no retículo sarcoplasmático, secundária à liberação de cálcio.

   Existem três efeitos principais dos inibidores da fosfodiesterase: (i) maior inotropismo, com aumento da contratilidade e do débito cardíaco em virtude do aumento mediado pelo AMPc do fluxo de cálcio transarcolema; (ii) vasodilatação, com aumento da capacitância arteriolar e venosa em decorrência do aumento mediado pelo AMPc da captação de cálcio e redução do cálcio disponível para contração; e (iii) maior lusitropismo, ou melhora das propriedades de relaxamento durante a diástole.

   As indicações para uso incluem baixo débito cardíaco com disfunção miocárdica e resistência vascular sistêmica (RVS) elevada desacompanhada de hipotensão grave. Os efeitos colaterais são mínimos e consistem tipicamente na necessidade de infusões de volume (5–10 mL/kg) após administração da dose de ataque. Veja no Apêndice A informações posológicas.

   Mostrou-se que o uso de inibidores da fosfodiesterase na população pediátrica após cirurgia cardíaca aumenta o índice cardíaco e reduz a RVS sem elevação significativa da freqüência cardíaca. Os inibidores da fosfodiesterase são a droga de segunda linha (após a dopamina) no tratamento de baixo débito cardíaco em neonatos, lactentes e crianças após circulação extracorpórea em nossa instituição.

2. **Outros vasodilatadores** melhoram o débito cardíaco baixo principalmente por redução da impedância à ejeção ventricular; tais efeitos são especialmente úteis após cirurgia cardíaca em crianças e adultos quando a RVS está muito elevada.

   O **nitroprussiato de sódio** é o agente redutor da pós-carga mais amplamente usado. Atua como doador de óxido nítrico, aumentando o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) intracelular, o que induz relaxamento do músculo liso vascular em arteríolas e veias. O efeito final é redução da pressão

QUADRO 25.11 Aminas Simpaticomiméticas

Droga	Dose habitual (μg/kg/min)	Efeito
Dopamina	1–5	↑ débito urinário, ↑ FC (levemente), ↑ contratilidade
	6–10	↑ FC, ↑ contratilidade, ↑ PA
	11–20	↑ FC, ↑ contratilidade, ↑ RVS, ↑ PA
Dobutamina	1–20	↑ FC (levemente), ↑ contratilidade, ↓ RVS
Epinefrina	0,05–0,50	↑ FC, ↑ contratilidade, ↑ RVS, ↑ PA
Isoproterenol	0,05–1,00	↑ FC, ↑ contratilidade, ↓ RVS, ↓ RVP

Essas infusões podem ser misturadas em soluções intravenosas contendo glicose e/ou NaCl. Para neonatos, geralmente utilizam-se soluções glicosadas com ou sem NaCl. Cálculo para preparação de soluções IV:

$$6 \times \frac{\text{dose desejada } (\mu g/kg/min)}{\text{taxa desejada } (mL/h)} \times \text{peso } (kg) = \frac{\text{mg da droga}}{100 \text{ mL de líquido}}$$

(FC = freqüência cardíaca; PA = pressão arterial; RVS = resistência vascular sistêmica; RVP = resistência vascular pulmonar.)

de enchimento atrial e da RVS com aumento concomitante do débito cardíaco. Os efeitos vasodilatadores do nitroprussiato ocorrem dentro de minutos após a administração intravenosa. Os principais metabólitos do nitroprussiato de sódio são tiocianato e cianeto; a toxicidade do tiocianato é incomum em crianças com função hepática e renal normais, e a monitoração das concentrações de cianeto e tiocianato em crianças pode não se correlacionar com os sinais clínicos de toxicidade.

Em neonatos com baixo débito cardíaco, a instituição de nitroprussiato pode induzir aumento do débito urinário e melhora da perfusão, mas também pode haver queda significativa da pressão arterial, o que exige cautela no seu uso.

Muitos outros agentes têm sido usados como vasodilatadores arteriais e venosos para tratar a hipertensão, reduzir a pós-carga ventricular e a RVS e aumentar o débito cardíaco. Um segundo nitrovasodilatador, **nitroglicerina**, principalmente um **dilatador venoso**, também tem início de ação rápido e meia-vida curta (~2 minutos). Pode sobrevir tolerância após vários dias de infusão contínua. A nitroglicerina é usada extensamente em unidades coronarianas adultas para pacientes com cardiopatia isquêmica; a experiência em pacientes pediátricos é mais limitada. A **hidralazina** é mais utilizada para a hipertensão aguda; sua meia-vida relativamente longa limita sua aplicação em pacientes pós-operatórios com hemodinâmica lábil. O inibidor da enzima conversora da angiotensina **enalapril** também possui meia-vida relativamente longa (2–4 horas), o que limita seu uso na situação aguda. Os **β-bloqueadores** (p. ex., propranolol, esmolol, labetolol), embora excelentes para reduzir a pressão arterial, podem ter efeitos deletérios na função ventricular. Os **bloqueadores dos canais de cálcio** (p. ex., verapamil) podem causar hipotensão aguda e grave e bradicardia no recém-nascido e **raramente devem ser usados.** Todos os vasodilatadores intravenosos devem ser utilizados com cautela em pacientes com doença pulmonar moderada a grave; seu uso esteve associado a aumento do *shunt* intrapulmonar e reduções agudas da PaO_2.

D. A **digoxina** (veja o Apêndice A) permanece importante no tratamento da ICC e arritmia. Em geral, emprega-se uma "dose digitalizante" (dose total de 30 μg/kg em 24 horas para neonatos a termo e 20 μg/kg em 24 horas para prematuros) apenas no tratamento de arritmias ou insuficiência cardíaca grave. Pode-se fornecer metade da **dose digitalizante total (DDT)** IV, IM ou VO, seguida por um quarto da DDT a cada 8 a 12 horas nas duas doses subseqüentes. Então calcula-se uma dose de manutenção inicial de um quarto a um terço da DDT (faixa, 5–10 μg/kg/dia) de acordo com a resposta clínica, função renal e tolerância do paciente à droga (veja detalhes adicionais no Apêndice A). Os neonatos com sintomas leves, miocardiopatia primária, disfunção renal ou sob risco de bloqueio atrioventricular podem ser digitalizados usando-se apenas a dose de manutenção (omitindo-se a dose de ataque). Divide-se a dose de manutenção em duas doses diárias iguais, com intervalo de 12 horas.

A toxicidade da digoxina manifesta-se mais comumente como desconforto gastrintestinal, sonolência e bradicardia sinusal. A toxicidade mais grave pode causar bloqueio atrioventricular de alto grau e ectopia ventricular. Os recém-nascidos suspeitos de toxicidade da digoxina devem ter uma amostra coletada para o nível de digoxina e doses adicionais omitidas. O nível terapêutico é < 1,5 ng/mL, ocorrendo provável toxicidade com níveis > 4,0 ng/mL. Contudo, particularmente em neonatos, os níveis de digoxina nem sempre correlacionam-se bem com a eficácia terapêutica ou a toxicidade.

A toxicidade da digoxina em neonatos geralmente é tratada por omissão de doses adicionais até que os sinais de toxicidade remitam e haja correção das anormalidades eletrolíticas (como hipocalemia), que podem potencializar os efeitos tóxicos. Arritmias ventriculares graves associadas à toxicidade da digoxina podem ser tratadas com fenitoína, 2 a 4 mg/kg durante 5 minutos, ou lidocaína, dose de ataque de 1 mg/kg, seguida por infusão de 1 a 2 mg/kg por hora. O bloqueio atrioventricular geralmente é refratário à atropina. A bradicardia intensa pode ser refratária a esses tratamentos e exigir marca-passo cardíaco temporário.

O uso da preparação de anticorpos antidigoxina Fab (fragmentos de ligação a antígeno) (Digibind; Burroughs Wellcome) é reservado aos pacientes com evidências de intoxicação grave por digoxina e sintomas clínicos de arritmia e/ou bloqueio atrioventricular refratário; nesses pacientes, é bastante eficaz. O cálculo da dose de Digibind em miligramas é o seguinte: (concentração sérica de digoxina em nanogramas por mililitro × 5,6 × peso corporal em quilogramas/1.000) × 64. A dose é fornecida como infusão intravenosa única. Pode-se fornecer uma segunda dose de Digibind àqueles pacientes que continuam a ter evidências clínicas de toxicidade residual. Recomenda-se um teste cutâneo para hipersensibilidade antes da primeira dose.

E. Diuréticos (veja o Apêndice A) são utilizados com freqüência em pacientes com ICC, muitas vezes em combinação com a digoxina. A **furosemida**, 1 a 2 mg/kg por dose, geralmente produz diurese acentuada dentro de uma hora da administração. Se nenhuma resposta for observada dentro de uma hora, pode-se fornecer uma segunda dose (o dobro da primeira). O uso crônico de furosemida pode produzir cálculos no trato urinário em virtude de seus efeitos calciúricos. Pode-se alcançar um efeito diurético mais potente por meio da combinação de uma tiazida e um diurético de "alça" como a furosemida. A terapia com diuréticos de combinação pode ser complicada por hiponatremia e hipocalemia. A suplementação de potássio oral ou intravenoso (3–4 mEq/kg/dia) ou um antagonista da aldosterona geralmente deve acompanhar o uso de tiazidas e/ou diuréticos de "alça" para evitar perda excessiva de potássio. É importante monitorar cuidadosamente os níveis séricos de potássio e sódio ao instituir ou mudar a dose de medicamentos diuréticos. Ao

mudar de uma dose parenteral eficaz para oral de furosemida, deve-se aumentar a dose em 50 a 80%. A furosemida pode intensificar a nefro e a ototoxicidade de antibióticos aminoglicosídios fornecidos ao mesmo tempo. Uma discussão detalhada de diuréticos alternativos (p. ex., clorotiazida, espironolactona etc.) é apresentada em outra parte do livro (veja o Apêndice A).

VIII. ARRITMIAS

A. Avaliação inicial. Durante a avaliação de todo recém-nascido com arritmia, é essencial investigar simultaneamente a eletrofisiologia e o estado hemodinâmico. Se o neonato mostrar hipoperfusão e/ou hipotensão, deve-se obter um acesso intravenoso confiável e instituir um nível de ressuscitamento apropriado ao grau da enfermidade. Como sempre, **o tratamento de emergência do choque deve preceder o diagnóstico definitivo.** Contudo, deve-se enfatizar que **raramente** existe uma situação em que se justifique omitir um ECG de 12 derivações da avaliação de recém-nascidos com arritmia, exceto aqueles com fibrilação ventricular ou *torsade de pointes* associada a instabilidade hemodinâmica. Essas arritmias freqüentemente exigem desfibrilação imediata, mas são raríssimas em neonatos e lactentes pequenos.

Em quase todas as circunstâncias, o tratamento apropriado (a curto e longo prazos) depende de um diagnóstico eletrofisiológico preciso. A determinação do mecanismo de perturbação do ritmo é obtida mais freqüentemente através do ECG de 12 derivações no ritmo anormal em comparação com o ECG de 12 derivações inicial do paciente em ritmo sinusal. Embora possam fornecer evidências úteis ao diagnóstico final, os traçados de ritmo de um monitor cardíaco **não** costumam ser diagnósticos e **não** devem ser a única documentação de uma arritmia, se possível.

As três categorias gerais de arritmias em neonatos são (i) taquiarritmias, (ii) bradiarritmias e (iii) ritmos irregulares. Pode-se consultar um algoritmo para o diagnóstico diferencial das taquiarritmias (veja a Fig. 25.17) na maioria dos casos. Ao analisar o ECG à procura do mecanismo da arritmia, deve-se adotar uma abordagem em etapas em três áreas principais: (i) **freqüência** (variável, rápida demais ou lenta demais); (ii) **ritmo** (regular ou irregular, paroxístico ou gradual); e (iii) **morfologia do QRS.**

B. Diagnóstico diferencial e manejo inicial no paciente hemodinamicamente estável

1. Taquicardias com complexo QRS estreito

a. As **TSV** são as arritmias sintomáticas mais comuns em todas as crianças, incluindo recém-nascidos. Geralmente têm (i) freqüência > 200 batimentos/minuto, em muitos casos "fixa", sem qualquer variação batimento a batimento; (ii) início e término rápidos (nos ritmos de reentrada); e (iii) complexos ventriculares normais no ECG de superfície. O neonato pode estar assintomático no início,

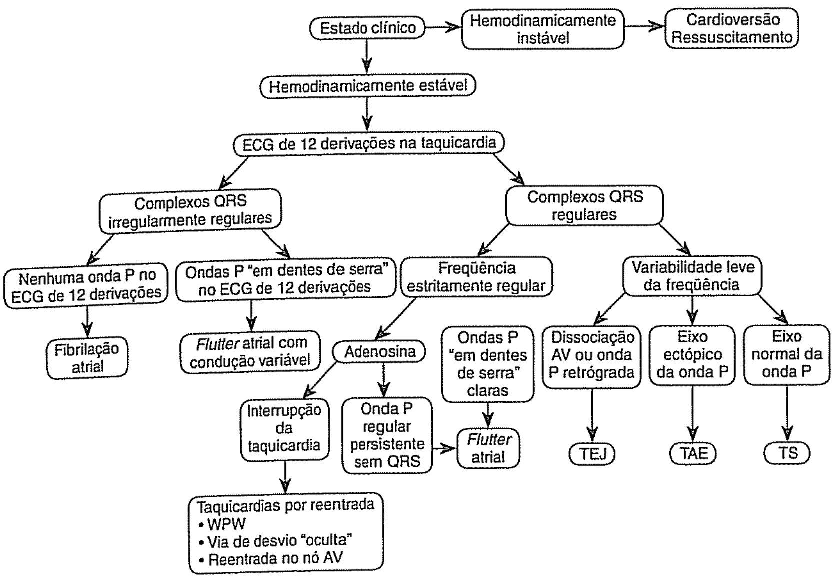


Fig. 25.17 Algoritmo para diagnóstico diferencial à beira do leito de taquicardias com complexo estreito, o tipo mais comum de arritmia em neonatos. Observe que, seja qual for o mecanismo da taquicardia, se o paciente estiver hemodinamicamente instável, são necessárias medidas imediatas para ressuscitar o recém-nascido, incluindo cardioversão. Ademais, a administração de adenosina é útil para fins terapêuticos e diagnósticos. Em geral, as taquicardias que terminam (ainda que brevemente) após a adenosina são do tipo por reentrada. ECG = eletrocardiograma; TEJ = taquicardia ectópica juncional; TAE = taquicardia atrial ectópica; TS = taquicardia sinusal; WPW = síndrome de Wolff-Parkinson-White.

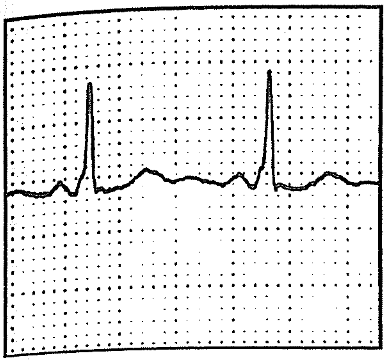


Fig. 25.18 Síndrome de Wolff-Parkinson-White. Observe a típica deflexão inicial "borrada" do QRS e o intervalo PR curto que podem ocorrer em qualquer derivação; apenas a derivação I é mostrada aqui.

mas depois pode tornar-se irritável, inquieto e recusar a alimentação. A ICC não costuma instalar-se antes de 24 horas de TSV contínua; porém, observa-se insuficiência cardíaca em 20% dos pacientes após 36 horas e 50% após 48 horas.

A TSV no recém-nascido quase sempre é "por reentrada", envolvendo uma via atrioventricular acessória e o nó atrioventricular, ou devida a *flutter* atrial. Cerca de metade desses pacientes apresentarão pré-excitação (onda delta) no ECG quando estiver em taquicardia (síndrome de WPW, veja a Fig. 25.18). Em casos mais raros, o circuito de reentrada pode estar dentro do átrio (*flutter* atrial) ou do nó atrioventricular (AV) (taquicardia por reentrada no nó AV). Os pacientes com TSV podem ter cardiopatia estrutural associada; deve-se considerar a avaliação para cardiopatia estrutural em todos os neonatos com TSV. Outra causa rara de TSV é um neonato com taquicardia atrial ectópica, na qual as características distintivas são um eixo anormal da onda P, eixo do QRS normal e variabilidade significativa da freqüência geral.

O tratamento clínico a longo prazo da TSV no recém-nascido baseia-se no diagnóstico eletrofisiológico subjacente. Para pacientes sem síndrome de WPW demonstrável, a **digoxina** é a terapia inicial em pacientes sem ICC. A digitalização é descrita na seção VII.D e no Apêndice A. Manobras vagais (aplicação de gelo envolto por toalha à face/área malar para suscitar o "reflexo do mergulho") podem ser tentadas em neonatos estáveis. Deve-se evitar a compressão direta dos olhos. A digitalização parenteral geralmente abole a arritmia dentro de 10 horas. Se lograr êxito em manter o paciente em ritmo sinusal, a digoxina é tipicamente mantida por 6 a 12 meses. Embora seja há muito tempo a base do tratamento da TSV, o uso da digoxina na situação aguda diminuiu, pois agentes mais eficazes e de ação mais rápida, como os β-bloqueadores, tornaram-se disponíveis.

A digoxina é evitada no tratamento crônico da síndrome de WPW em virtude do seu potencial de aumentar a condução anterógrada através da via acessória. Usa-se o **propranolol** no tratamento farmacológico inicial e crônico dos pacientes com TSV devida à síndrome de WPW, a fim de prevenir a facilitação em potencial da condução anterógrada (atrioventricular) através da via acessória. O tratamento com propranolol pode acarretar apnéia e hipoglicemia; portanto, os neonatos tratados com propranolol, especialmente aqueles prematuros, devem ser observados sob monitor cardíaco contínuo e ter a glicemia verificada repetidas vezes por 1 a 2 dias.

O acréscimo ou a substituição por outras drogas antiarrítmicas, como a amiodarona, isoladas ou em combinação, pode ser necessária e deve ser realizada apenas em colaboração com um cardiologista pediátrico. Em recém-nascidos, **o verapamil deve ser usado apenas raramente** porque esteve associado a morte súbita em bebês.

Pode-se suspeitar de **TSV *in utero*** quando o obstetra detecta uma freqüência cardíaca fetal muito rápida durante a assistência pré-natal. O diagnóstico é confirmado pelo ecocardiograma fetal. Nesse momento, realiza-se uma pesquisa inicial de cardiopatias congênitas e hidropisia fetal. O tratamento *in utero* do feto imaturo com TSV pode se dar pelo tratamento materno com drogas antiarrítmicas que atravessam a placenta. A digoxina, a flecainida e outros agentes antiarrítmicos foram usados com sucesso. A incapacidade de controlar a TSV fetal na presença de hidropisia fetal é uma indicação para o parto. O parto cesáreo de um bebê com TSV persistente pode ser necessário, porque a freqüência cardíaca fetal não será um indicador confiável de sofrimento fetal.

b. A **taquicardia sinusal** no neonato é definida como freqüência cardíaca persistente > 2 desvios-padrão acima da média para a idade com complexos normais no ECG, incluindo morfologia e eixo normais da onda P. A taquicardia sinusal é comum e ocorre particularmente em resposta a eventos sistêmicos como anemia, estresse, febre, altos níveis de catecolaminas circulantes, hipovolemia e toxicidade das xantinas (p. ex., aminofilina). Além da sua morfologia normal no ECG, um indício

importante da existência de taquicardia sinusal é que a freqüência não é fixa, antes variará em 10 a 20% ao longo do tempo. O manejo clínico consiste em identificar e tratar a causa subjacente.

2. **Taquicardias com complexo alargado**

   a. A **taquicardia ventricular** é relativamente rara no neonato e em geral está associada a doenças clínicas graves, como hipoxemia, choque, anormalidades eletrolíticas, intoxicação digitálica e toxicidade das catecolaminas. Raramente, advém de uma anormalidade do sistema de condução elétrico do coração, como a síndrome do QTc prolongado e tumores intramiocárdicos. Complexos QRS alargados e freqüentemente bizarros com freqüência rápida são diagnósticos; esse padrão do ECG pode ser simulado pela TSV em pacientes com a síndrome de WPW, nos quais há condução anterógrada através da via anômala (TSV com "aberração"). A taquicardia ventricular é um ritmo potencialmente instável, comumente com conseqüências hemodinâmicas. A causa subjacente deve ser pesquisada e tratada rapidamente. O paciente hemodinamicamente estável deve ser tratado com um bolo de lidocaína, 1 a 2 mg/kg, seguido por infusão de lidocaína, 20–50 μg/kg/minuto. Deve-se realizar cardioversão com corrente direta (dose inicial de 1–2 J/kg) se o paciente estiver hemodinamicamente comprometido, porém essa intervenção muitas vezes é ineficaz na presença de acidose. Se houver acidose intensa (pH $<$ 7,2), deve-se tratá-la com hiperventilação e/ou bicarbonato de sódio antes da cardioversão. A fenitoína, 2 a 4 mg/kg, pode ser eficaz se a arritmia originar-se de toxicidade da digoxina (veja VII.D).

   b. A **fibrilação ventricular** no recém-nascido quase sempre é uma arritmia agonal (pré-terminal). Há um padrão irregular grosseiro no ECG, sem complexos QRS identificáveis. Ao exame físico, não há pulsos periféricos nem bulhas cardíacas. Deve-se instituir ressuscitamento cardiopulmonar e realizar desfibrilação (dose inicial 1–2 J/kg). Fornece-se um bolo de lidocaína, 1 mg/kg, seguido por infusão de lidocaína. Após o ressuscitamento do neonato, os problemas subjacentes são avaliados e tratados.

3. **Bradicardia**

   a. A **bradicardia sinusal** não é incomum no recém-nascido, especialmente durante o sono ou durante manobras vagais, como a defecação. Se a perfusão e a pressão arterial do neonato forem normais, bradicardia transitória não é preocupante. Bradicardia sinusal persistente pode advir de hipoxemia, acidose e hipertensão intracraniana. Por fim, bradicardia sinusal estável pode acompanhar a toxicidade da digoxina, hipotireoidismo ou disfunção do nó sinoatrial (geralmente, uma complicação de cirurgia cardíaca).

   b. **Bloqueio atrioventricular**

      i. O **bloqueio atrioventricular de primeiro grau** ocorre quando o intervalo PR é $>$ 0,15 segundo. No recém-nascido, o bloqueio atrioventricular de primeiro grau pode advir de uma perturbação inespecífica da condução; medicamentos (p. ex., digoxina); miocardite; hipotireoidismo; ou associada a certos tipos de cardiopatia congênita (p. ex., canal atrioventricular total ou inversão ventricular). Em geral, nenhum tratamento específico é indicado.

      ii. **Bloqueio atrioventricular de segundo grau.** O bloqueio atrioventricular de segundo grau refere-se a falha **intermitente** da condução do impulso atrial para os ventrículos. Descreveram-se dois tipos: (i) Mobitz I (fenômeno de Wenckebach) e (ii) Mobitz II (falha intermitente da condução das ondas P, com intervalo PR constante). O bloqueio atrioventricular de segundo grau pode ocorrer na TSV, intoxicação digitálica ou uma perturbação inespecífica da condução. Em geral, nenhum tratamento específico é necessário, além do diagnóstico e tratamento da causa subjacente.

      iii. O **BAVT** refere-se à ausência **completa** de condução de qualquer atividade atrial para os ventrículos. Apresenta tipicamente uma freqüência ventricular constante baixa que é independente da freqüência atrial. Muitas vezes é detectada *in utero* como bradicardia fetal. Embora o BAVT possa ser secundário a traumatismo cirúrgico, o BAVT **congênito** enquadra-se em duas categorias principais. As causas mais comuns são (i) defeitos anatômicos (inversão ventricular e canal atrioventricular total) e (ii) exposição fetal a anticorpos maternos relacionados com uma doença reumatológica sistêmica, como o lúpus eritematoso. A presença de BAVT sem cardiopatia estrutural deve alertar o clínico para investigar doenças reumatológicas na mãe. Nos casos de BAVT *in utero* causado por anticorpos maternos relacionados com o lúpus eritematoso, o prognóstico pode ser reservado. Se houver alto risco de BAVT (feto prévio com BAVT, aborto, ecocardiograma fetal anormal), deve-se considerar o tratamento na gestação com dexametasona, azatioprina, gamaglobulina IV ou plasmaférese.

      Os sintomas relacionados com o BAVT refletem a intensidade da malformação cardíaca associada (quando presente) e o grau de bradicardia. Felizmente, o feto com BAVT adapta-se bem aumentando o volume sistólico, e costuma chegar a termo sem dificuldade. Os neonatos com BAVT congênito isolado geralmente têm freqüência cardíaca $>$ 50 batimentos/minuto, são assintomáticos e crescem normalmente.

4. **Ritmos irregulares**

   a. **Extra-sístoles atriais** (ESA, veja a Fig. 25.19) são comuns em neonatos, geralmente benignas e não exigem tratamento específico. A maioria das ESA produz uma morfologia do QRS normal (Fig.

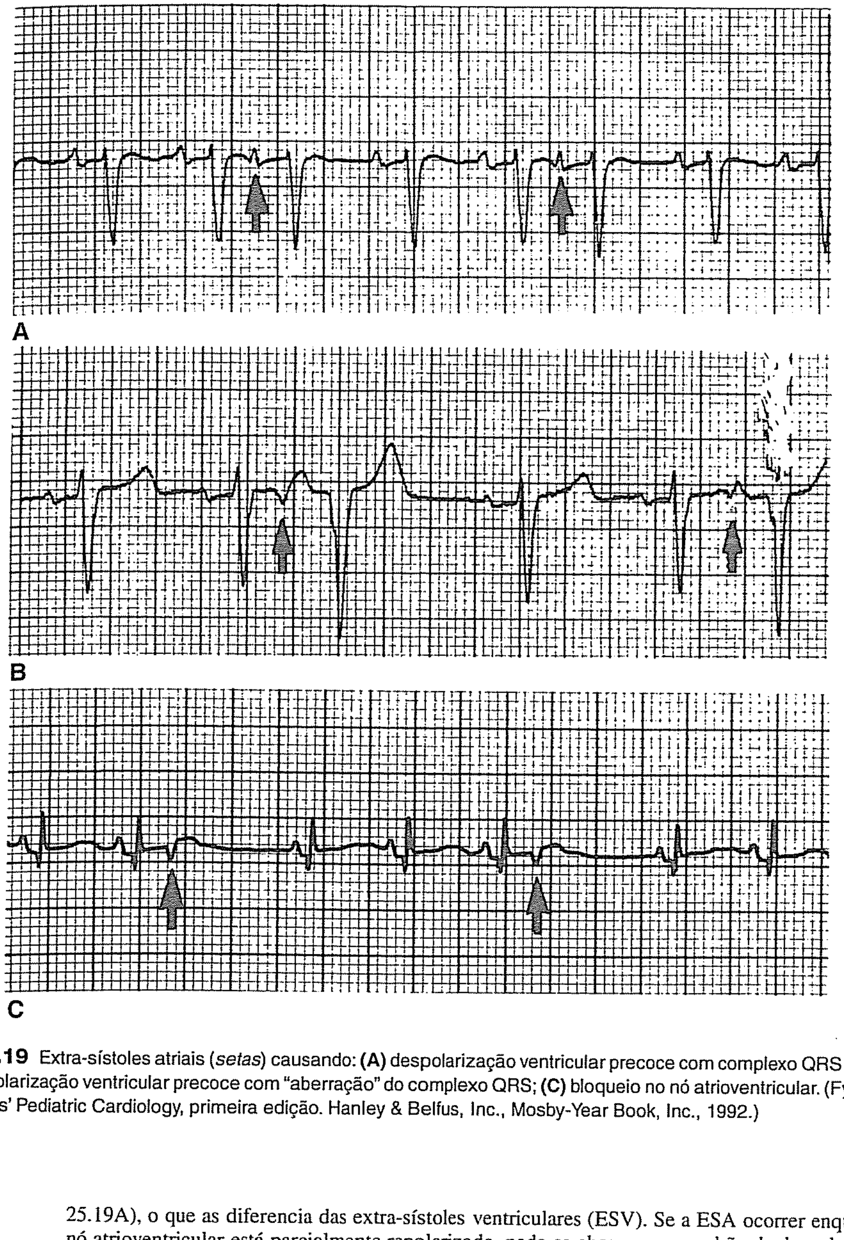


Fig. 25.19 Extra-sístoles atriais (*setas*) causando: **(A)** despolarização ventricular precoce com complexo QRS normal; **(B)** despolarização ventricular precoce com "aberração" do complexo QRS; **(C)** bloqueio no nó atrioventricular. (Fyler DC, ed. Nadas' Pediatric Cardiology, primeira edição. Hanley & Belfus, Inc., Mosby-Year Book, Inc., 1992.)

25.19A), o que as diferencia das extra-sístoles ventriculares (ESV). Se a ESA ocorrer enquanto o nó atrioventricular está parcialmente repolarizado, pode-se observar um padrão de despolarização ventricular com condução aberrante no ECG de superfície (Fig. 25.19B). Se o batimento prematuro ocorrer quando o nó atrioventricular está refratário (isto é, no início do ciclo cardíaco, logo após o batimento sinusal normal), o impulso não será conduzido para o ventrículo ("bloqueado") e, por conseguinte, pode conferir o aspecto de bradicardia sinusal acentuada (Fig. 25.19C).

b. **Extra-sístoles ventriculares** (ESV, veja a Fig. 25.20) são batimentos com "complexos QRS largos" que ocorrem quando um foco ventricular estimula um batimento espontâneo antes do batimento sinusal conduzido normalmente. ESV isoladas não são incomuns no recém-nascido normal e em geral não necessitam de tratamento. Embora ESV esporádicas sejam freqüentes, às vezes elas ocorrem agrupadas, como a cada batimento alternado (bigeminismo, Fig. 25.20A), a cada terceiro batimento (trigeminismo) etc. Essas ESV mais freqüentes não costumam ser mais preocupantes que as ESV isoladas, porém sua freqüência maior geralmente suscita uma investigação diagnóstica mais

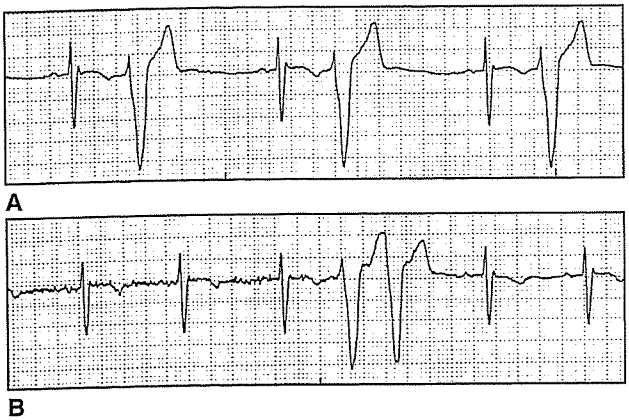


Fig. 25.20 Extra-sístoles ventriculares. **A:** ESV alternadas com batimentos sinusais normais (bigeminismo ventricular) geralmente não indicam patologia significativa. **B:** As ESV aos pares ("acopladas") são um ritmo potencialmente mais sério e exigem investigação adicional.

extensa. As ESV podem ser causadas por toxicidade da digoxina, hipoxemia, perturbações eletrolíticas e toxicidade das catecolaminas ou xantinas. As ESV que ocorrem em grupos de duas ou mais (isto é, pares, trincas etc.; Fig. 25.20B) são patológicas e de "alto grau"; podem ser um marcador de miocardite ou disfunção miocárdica e deve-se considerar fortemente uma investigação detalhada.

C. Tratamento de emergência no paciente hemodinamicamente comprometido. Com todos os tratamentos descritos a seguir, é importante ter o equipamento de ressuscitamento à mão antes de instituir essas intervenções antiarrítmicas.

1. Taquicardias

a. Adenosina. A adenosina tornou-se a droga de escolha para o tratamento agudo. Bloqueia transitoriamente a condução no nó AV, permitindo a interrupção dos ritmos rápidos de reentrada envolvendo o nó AV. Deve ser fornecida como uma injeção intravenosa muito rápida porque sua meia-vida é de 10 segundos ou menos. Em virtude de sua breve meia-vida, a adenosina é uma medicação relativamente segura; contudo, relatou-se que causou bloqueio AV transitório grave o suficiente para exigir marca-passo (embora por curto período), portanto, deve-se utilizá-la com cautela e sob a orientação de um cardiologista pediátrico. Em decorrência de sua ação aguda no nó AV, a adenosina também é **diagnóstica** em muitos casos. Os pacientes que respondem com interrupção abrupta da TSV apresentam taquicardias por reentrada envolvendo o nó AV; aqueles com TSV devida a *flutter* atrial terão bloqueio AV agudo e ondas de *flutter* evidentes, com reaparecimento da TSV em 10 a 15 segundos.

b. Cardioversão. No paciente hemodinamicamente instável, a **primeira** linha de tratamento é cardioversão sincronizada com corrente direta. A dose deve começar em 1 J/kg e, se malsucedida, aumentada por um fator de 2. Deve-se ter cautela para evitar queimaduras cutâneas ou a formação de arco voltaico fora do corpo utilizando apenas gel de transmissão elétrica com as pás. Se possível, a posição das pás deve ser ântero-posterior.

c. Controle transesofágico do ritmo cardíaco. Quando disponível, a introdução de um dispositivo esofágico de controle do ritmo por *overdrive* é uma manobra muito eficaz para interromper as taquiarritmias. A estreita proximidade do átrio esquerdo com o esôfago distal permite que impulsos elétricos gerados no esôfago sejam transmitidos ao tecido atrial; então, institui-se o controle do ritmo (*burst pacing*) para interromper as taquiarritmias por reentrada.

2. Bradicardias. As opções terapêuticas para tratar uma bradiarritmia sintomática são mais limitadas. Um marca-passo transvenoso é uma medida temporária em neonatos gravemente sintomáticos enquanto se prepara o implante de um marca-passo epicárdico permanente; contudo, a introdução de um marca-passo transvenoso em recém-nascido pequeno é tecnicamente difícil e freqüentemente requer fluoroscopia. Diversos marca-passos transcutâneos (Zoll) estão disponíveis, mas seu uso a longo prazo deve ser evitado devido a queimaduras cutâneas. A infusão de isoproterenol pode aumentar temporariamente a freqüência ventricular e o débito cardíaco em recém-nascido com ICC. O tratamento de escolha da disfunção do nó sinoatrial é o dispositivo transesofágico em uma freqüência apropriada, mas essa intervenção só pode ser realizada com condução atrioventricular intacta, e não é eficaz em pacientes com BAVT. No neonato com bradicardia transitória (devida a aumento do tônus vagal), pode-se usar atropina intravenosa.

Leituras Sugeridas

Aranda JV, Thomas R. Systemic review: Intravenous ibuprofen in preterm newborns. *Semin Perinatol* 2006; 30(3):114–120.

Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, et al. *Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents including the fetus and young adult*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Fyler DC. Report of the New England regional infant cardiac program. *Pediatrics* 1980; 65(Suppl):377–461.

Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(12):1890–1900.

Jonas RA, DiNardo J, Laussen PC, et al. *Comprehensive surgical management of congenital heart disease*. Hodder Arnold, 2004.

Keane JF, Fyler DC, Lock JE. *Nadas' pediatric cardiology*, 2nd ed. WB Saunders, 2006.

Kovalchin JP, Silverman NH. The impact of fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2004; 25(3):299–306.

Liske MR, Greeley CS, Law DJ, et al. Report of the tennessee task force on screening newborn infants for critical congenital heart disease. *Pediatrics* 2006; 118(4):e1250–e1256.

Mavroudis C, Backer C. *Pediatric cardiac surgery*, 3rd ed. Mosby, 2003.

Rein AJ, Omokhodion SI, Nir A, et al. Significance of a cardiac murmur as the sole clinical sign in the newborn. *Clin Pediatr* 2000; 39(9):511–520.

Saar P, Hermann W, Muller-Ladner U, et al. Connective tissue diseases and pregnancy. *Rheumatology* 2006; 45: iii30–iii32.

Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of PDA in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD004213.

Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, et al. Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus; potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: Candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation* 2004; 110(15):2125–2131.

26A ANEMIA

Helen A. Christou, Kevin Shannon e David H. Rowitch

I. FISIOLOGIA HEMATOLÓGICA DO RECÉM-NASCIDO (1–5). Ocorrem alterações significativas na massa de eritrócitos de um bebê durante o período neonatal e nos meses seguintes. A avaliação de anemia deve levar em conta esse processo do desenvolvimento, bem como as necessidades fisiológicas do recém-nascido.

A. Desenvolvimento normal: a anemia fisiológica da lactância (1)

1. *In utero*, a saturação aórtica fetal de oxigênio é de 45%; os níveis de eritropoetina são altos, a produção de eritrócitos é rápida. O fígado fetal é o principal local de produção de eritropoetina.
2. Após o nascimento, a saturação de oxigênio é 95% e a eritropoetina é indetectável. A produção de eritrócitos no 7º dia é < 1/10 do nível *in utero*. As contagens de reticulócitos são baixas e o nível de hemoglobina cai (veja o Quadro 26A.1).
3. A despeito dos níveis de hemoglobina decrescentes, a relação entre as hemoglobinas A e F aumenta, e os níveis de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) (que interage com a hemoglobina A reduzindo sua afinidade por oxigênio, desse modo aumentando a liberação de oxigênio para os tecidos) são altos. Em conseqüência, o transporte de oxigênio para os tecidos na verdade aumenta. A "anemia" fisiológica não é uma anemia funcional, no fato de que o transporte de oxigênio para os tecidos é adequado. O ferro das hemácias degradadas é armazenado.
4. Com 8 a 12 semanas, os níveis de hemoglobina atingem seu nadir (veja o Quadro 26A.2), o transporte de oxigênio para os tecidos é comprometido, a produção renal de eritropoetina é estimulada e a produção de eritrócitos aumenta.
5. Os lactentes que receberam transfusões no período neonatal têm nadires inferiores ao normal em virtude da sua percentagem mais alta de hemoglobina A (1).
6. Durante esse período de eritropoese ativa, as reservas de ferro são utilizadas rapidamente. O sistema reticuloendotelial possui ferro adequado para 15 a 20 semanas em recém-nascidos a termo. Após esse período, o nível de hemoglobina cai se o lactente não receber ferro.

B. A **anemia da prematuridade** é uma exacerbação da anemia fisiológica normal (Quadros 26A.1 e 26A.2).

1. A massa de eritrócitos e as reservas de ferro estão reduzidas em decorrência do baixo peso ao nascer; contudo, as concentrações de hemoglobina são semelhantes em neonatos pré-termo e a termo.
2. O nadir da hemoglobina é alcançado mais cedo do que no recém-nascido a termo em conseqüência de:
   a. A sobrevida das hemácias ser menor em comparação com o neonato a termo.
   b. A taxa de crescimento ser relativamente mais rápida em neonatos prematuros do que a termo. Por exemplo, um prematuro que esteja ganhando 150 g/semana necessita de um aumento aproximado de 12 mL/semana no volume sanguíneo total.
   c. Muitos neonatos pré-termo possuírem uma massa de eritrócitos e reservas de ferro reduzidas em virtude de flebotomias iatrogênicas para testes laboratoriais.
   d. A deficiência de vitamina E ser comum em neonatos prematuros pequenos, a menos que a vitamina exógena seja suprida.
3. O nadir da hemoglobina em neonatos prematuros é mais baixo do que a termo porque a eritropoetina é produzida pelo neonato a termo com o nível de hemoglobina em 10 a 11 g/dL, mas é produzida pelo neonato prematuro apenas quando o nível de hemoglobina cai a 7 a 9 g/dL. Isso reflete as menores necessidades de oxigênio em neonatos pré-termo sadios, em vez de um defeito na produção de eritropoetina (1).
4. A administração de ferro antes de 10 a 14 semanas de idade não eleva o nadir do nível de hemoglobina nem diminui sua taxa de redução. Contudo, esse ferro é armazenado para uso subseqüente.
5. Uma vez que o nadir é alcançado, a produção de eritrócitos é estimulada, e as reservas de ferro são rapidamente exauridas porque menos ferro é armazenado no recém-nascido prematuro do que no neonato a termo.

II. ETIOLOGIA DA ANEMIA NO NEONATO (6)

A. A **perda sanguínea** manifesta-se por redução do hematócrito (Ht) normal, contagem de reticulócitos aumentada ou normal e nível de bilirrubina normal (a menos que a hemorragia seja contida) (4,5). Se a perda sanguínea for recente (p. ex., no parto), o Ht e a contagem de reticulócitos podem ser normais, e o neonato pode estar em choque. O Ht cairá mais tarde devido a hemodiluição. Se o sangramento for crônico, o Ht será baixo, a contagem de reticulócitos elevada e o bebê, normovolêmico.

QUADRO 26A.1 **Alterações da Hemoglobina em Recém-nascidos no Primeiro Ano de Vida**

	Nível de hemoglobina		
Semana	**Neonatos a termo**	**Neonatos prematuros (1.200–2.500 g)**	**Neonatos prematuros pequenos (< 1.200 g)**
0	17,0	16,4	16,0
1	18,8	16,0	14,8
3	15,9	13,5	13,4
6	12,7	10,7	9,7
10	11,4	9,8	8,5
20	12,0	10,4	9,0
50	12,0	11,5	11,0

Fonte: De Glader B, Naiman JL. Erythrocyte disorders in infancy. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, eds. *Diseases of the newborn*, Philadelphia: WB Saunders, 1991.

1. **Causas obstétricas de perda sanguínea**, incluindo as seguintes malformações da placenta e do cordão umbilical:
   a. Descolamento prematuro da placenta.
   b. Placenta prévia.
   c. Incisão da placenta no parto cesáreo.
   d. Ruptura de vasos anômalos (p. ex., vasos prévios, inserção velamentosa do cordão umbilical ou ruptura de vasos comunicantes em placenta multilobada).
   e. Hematoma do cordão umbilical causado por varizes ou aneurisma.
   f. Ruptura do cordão umbilical (mais comum em cordões curtos ou dismaturos).
2. **Perda sanguínea oculta**
   a. O **sangramento fetomaterno** pode ser crônico ou agudo. Ocorre em 8% de todas as gestações, e em 1% das gestações o volume pode chegar a 40 mL. O diagnóstico desse problema baseia-se na coloração de Kleihauer-Betke do esfregaço materno para células fetais (2). Transfusão fetomaterna crônica é sugerida por uma contagem de reticulócitos > 10%. Muitos distúrbios predispõem a esse tipo de sangramento:
      i. Malformações placentárias — corioangioma ou coriocarcinoma.
      ii. Procedimentos obstétricos — amniocentese traumática, versão cefálica externa, versão cefálica interna, parto pélvico.
      iii. Sangramento fetomaterno espontâneo.
   b. **Sangramento fetoplacentário**
      i. Corioangioma ou coriocarcinoma com hematoma placentário.
      ii. Parto cesáreo, com o neonato situado acima da placenta.
      iii. Cordão nucal apertado ou prolapso oculto do cordão.
   c. **Transfusão feto-fetal**

QUADRO 26A.2 **Nadir da Hemoglobina em Lactentes Durante o Primeiro Ano de Vida**

Maturidade do lactente ao nascimento	**Nível de hemoglobina no nadir**	**Época do nadir (semanas)**
Neonatos a termo	9,5–11,0	6–12
Neonatos prematuros (1.200–2.500 g)	8,0–10,0	5–10
Neonatos prematuros pequenos (< 1.200 g)	6,5–9,0	4–8

Fonte: De Glader B, Naiman JL. Erythrocyte disorders in infancy. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, eds. *Diseases of the newborn*, Philadelphia: WB Saunders, 1991.

3. Sangramento no período neonatal pode advir das seguintes causas:
   a. **Sangramento intracraniano** associado a:
      i. Prematuridade.
      ii. Gêmeo B.
      iii. Parto pélvico.
      iv. Parto rápido.
      v. Hipoxia.
   b. **Cefalo-hematoma maciço,** hemorragia subgaleal ou bossa hemorrágica.
   c. **Sangramento retroperitoneal.**
   d. **Ruptura do fígado ou baço.**
   e. **Hemorragia supra-renal ou renal.**
   f. **Hemorragia digestiva:**
      i. Úlcera péptica.
      ii. Enterocolite necrosante.
      iii. Sonda nasogástrica.
      iv. A deglutição de sangue materno no parto ou na amamentação deve ser excluída pelo teste de Apt (veja o Cap. 26B).
   g. **Sangramento pelo umbigo.**
4. **Causas iatrogênicas.** Perda sanguínea excessiva pode resultar de coleta sanguínea sem reposição adequada.

B. A **hemólise** manifesta-se por Ht reduzido, contagem de reticulócitos aumentada e nível de bilirrubina elevado (1,2).
1. **Hemólise imune** (veja o Cap. 18)
   a. **Incompatibilidade por Rh.**
   b. **Incompatibilidade por ABO.**
   c. **Incompatibilidade por grupo sanguíneo menor** (p. ex., c, E, Kell, Duffy).
   d. **Doenças maternas** (p. ex., lúpus), doença hemolítica auto-imune, artrite reumatóide (teste de Coombs direto positivo na mãe e no recém-nascido, ausência de anticorpos contra antígeno eritrocitário comum Rh, AB etc.) ou drogas (anticorpos antipenicilina na mãe ou no neonato, bebê em uso de penicilina) (7).
2. **Distúrbios eritrocitários hereditários**
   a. **Defeitos da membrana eritrocitária** como esferocitose, eliptocitose ou estomatocitose.
   b. **Defeitos metabólicos** — deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (hemólise neonatal significativa devida à deficiência de G6PD geralmente é observada apenas em meninos mediterrâneos ou asiáticos); os negros nos Estados Unidos têm incidência de 10% de deficiência de G6PD, mas raramente têm problemas neonatais significativos, a menos que uma infecção ou droga entre em ação), deficiência de piruvatoquinase, deficiência de 5'-nucleotidase e deficiência de glicose-fosfato isomerase.
   c. **Hemoglobinopatias**
      i. Síndromes de α- e β-talassemia.
      ii. Anormalidades estruturais das cadeias α e β.
3. **Hemólise adquirida**
   a. **Infecção** — bacteriana ou viral.
   b. **Coagulação intravascular disseminada.**
   c. **Deficiência de vitamina E** e outras anemias nutricionais (1).
   d. **Anemia hemolítica microangiopática** — hemangioma, estenose da artéria renal e coarctação grave da aorta.

C. **Produção reduzida de eritrócitos** manifesta por Ht reduzido, contagem de reticulócitos reduzida e nível de bilirrubina normal.
1. **Síndrome de Diamond-Blackfan.**
2. **Leucemia congênita** ou outro tumor.
3. **Infecções,** especialmente rubéola e parvovírus (veja o Cap. 23).
4. **Osteopetrose,** levando a eritropoese inadequada.
5. **Supressão medicamentosa da produção de eritrócitos.**
6. **Anemia fisiológica ou anemia da prematuridade** (veja I.A e I.B).

III. CONDUTA DIAGNÓSTICA PARA ANEMIA NO RECÉM-NASCIDO (veja o Quadro 26A.3)

A. A **história familiar** deve incluir perguntas sobre anemia, icterícia, cálculos biliares e esplenectomia.

B. Deve-se avaliar a **história obstétrica.**

C. O **exame físico** pode revelar uma anormalidade associada e fornecer indícios da origem da anemia.
1. **Perda sanguínea aguda** leva a choque, com cianose, hipoperfusão e acidose.
2. **Perda sanguínea crônica** produz palidez, mas o neonato pode exibir apenas sintomas leves de dificuldade respiratória ou irritabilidade.
3. **Hemólise crônica** está associada a palidez, icterícia e hepatoesplenomegalia.

QUADRO 26A.3 Classificação da Anemia no Recém-nascido

Reticulócitos	Bilirrubina	Teste de Coombs	Morfologia dos eritrócitos	Possibilidades diagnósticas
Normais ou ↓	Normal	Negativo	Normal	Anemia fisiológica da lactância ou prematuridade; anemia hipoplásica congênita; outras causas de produção reduzida
Normais ou ↑	Normal	Negativo	Normal	Hemorragia aguda (fetomaterna, placentária, pelo cordão umbilical ou hemorragia interna)
↑	↑	Positivo	Micrócitos hipocrômicos	Hemorragia fetomaterna crônica
			Esferócitos	Hemólise imune (incompatibilidade por grupo sanguíneo ou auto-anticorpos maternos)
Normais ou ↑	↑	Negativo	Esferócitos	Esferocitose hereditária
			Eliptócitos	Eliptocitose hereditária
			Micrócitos hipocrômicos	Síndrome de α- ou β-talassemia
			Hemácias espiculadas	Deficiência de piruvatoquinase
			Esquistócitos e fragmentos eritrocitários	Coagulação intravascular disseminada; outros processos microangiopáticos
			Células mordidas (corpúsculos de Heinz com coloração supravital)	Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase
			Normal	Infecções; hemorragia contida

↓ = reduzida; ↑ = aumentada.
Fonte: Adaptado do trabalho do Dr. Glader B. *Director of Division of Hematology-oncology*. California: Children's Hospital em Stanford 1991 (3).

D. Hemograma completo. O Ht no sangue capilar é de 3,7 a 2,7% mais alto que o Ht venoso. O aquecimento do pé reduz a diferença de 3,9 para 1,9% (1,2).

E. Contagem de reticulócitos (elevada com perda sanguínea crônica e hemólise, deprimida com infecção e defeito da produção).

F. Esfregaço sanguíneo (Quadro 26A.3)

G. Teste de Coombs e nível de bilirrubina.

H. Teste de Apt (veja o Cap. 26B) no sangue gastrintestinal de origem incerta.

I. Preparação de Kleihauer-Betke do sangue materno. Uma perda de 50 mL de sangue fetal para a circulação materna aparecerá como 1% de células fetais na circulação materna (2).

J. Ultra-sonografia do abdome e transfontanela.

K. Exames nos pais — hemograma completo, esfregaço e índices eritrocitários são exames de triagem úteis. O teste de fragilidade osmótica e níveis de enzimas eritrocitárias (p. ex., G6PD, piruvatoquinase) podem ser proveitosos em casos selecionados.

L. Exames para infecções (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples [TORCH]; veja o Cap. 23).

M. Medula óssea (raramente usada, exceto nos casos de insuficiência da medula óssea por hipoplasia ou tumor).

IV. TRATAMENTO

A. Transfusão (veja o Cap. 26E)

1. Indicações da transfusão. A decisão de transfundir deve levar em conta o estado e as necessidades fisiológicas do recém-nascido (8).

a. Os neonatos com doença respiratória significativa ou cardiopatia congênita (p. ex., *shunt* esquerdo-direita grande) podem precisar de Ht acima de 40%. A transfusão de eritrócitos adultos fornece o benefício adicional de menor afinidade de oxigênio, o que aumenta o transporte de oxigênio aos tecidos. O sangue deve ser fresco (coletado há 3 a 7 dias) para garantir níveis de 2,3-DPG adequados.

b. Recém-nascidos assintomáticos sadios autocorrigem uma anemia leve, desde que a ingestão de ferro seja adequada.

c. Os neonatos com incompatibilidade por ABO que não recebem exsanguineotransfusão podem ter hemólise prolongada e precisar de transfusão várias semanas após o nascimento. Caso eles não sofram hemólise suficiente para exigir fototerapia, em geral não terão anemia suficiente para precisar de transfusão.

d. Os neonatos prematuros podem permanecer bem confortáveis com níveis de hemoglobina de 6,5 a 7 mg/dL. O nível *per se* não é indicação para transfusão. Os neonatos enfermos (p. ex., com sepse, pneumonia ou displasia broncopulmonar) podem precisar de maiores capacidades de transporte de oxigênio e, por conseguinte, de transfusão. Os neonatos prematuros em crescimento também podem expressar uma necessidade de transfusão por meio de baixo ganho ponderal, apnéia, taquipnéia ou recusa alimentar (8). O Quadro 26A.4 mostra as diretrizes para transfusões. A despeito dos esforços para adotar critérios uniformes de transfusão, descreveu-se variação significativa nas práticas de transfusão entre unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN) (9). Em nossas unidades, quando instituímos a prática de solicitar permissão dos pais para uma transfusão eletiva, a freqüência de transfusões para neonatos prematuros caiu abruptamente. De modo semelhante, observou-se redução expressiva na exposição a hemoderivados em neonatos controles que foram recrutados em um estudo clínico de eritropoetina recombinante, no qual estipularam-se rígidos critérios de transfusão (1,10).

2. Hemoderivados e métodos de transfusão (veja o Cap. 26E e [2])

a. Concentrado de hemácias. Calcula-se o volume da transfusão com a seguinte equação:

$$\frac{\text{Peso em Kg} \times \text{volume sanguíneo por kg} \times (\text{Ht desejado} - \text{Ht observado})}{\text{Ht do sangue a ser fornecido}} = \text{volume da transfusão}$$

O volume sanguíneo médio do recém-nascido é de 80 mL/kg; o Ht do concentrado de hemácias é 60 a 80% e deve ser medido antes da transfusão. Em geral, transfundimos 15 a 20 mL/kg; pode ser necessário dividir volumes maiores.

b. Sangue total é indicado quando há perda sanguínea aguda.

c. Transfusão isovolêmica com concentrado de hemácias de Ht alto pode ser necessária para neonatos gravemente anêmicos, quando uma transfusão rotineira do volume de concentrado de hemácias necessário para corrigir a anemia resultaria em sobrecarga circulatória (veja o Cap. 18).

d. Hemácias **irradiadas** são recomendadas em neonatos prematuros com peso < 1.200 g. Os recém-nascidos podem ser incapazes de rejeitar linfócitos estranhos no sangue transfundido. **Utilizamos sangue irradiado em todas as transfusões neonatais.** A **depleção de leucócitos** com filtros de transfusão de terceira geração reduziu sobremodo o risco de exposição a linfócitos estranhos e ao citomegalovírus (CMV) (4,11). Contudo, pode ser preferível sangue de doadores CMV-negativos para a transfusão neonatal.

e. A **transfusão por doador dirigido** é solicitada por muitas famílias. A irradiação das células do doador dirigido é especialmente importante, dados a compatibilidade de antígenos leucocitários humanos (HLA) entre parentes de primeiro grau e o maior potencial de enxerto de linfócitos estranhos.

f. Devido à preocupação com o risco por exposição múltipla associado a transfusões repetidas em neonatos de extremamente baixo peso ao nascer (EBPN), **recomendamos a transfusão de**

QUADRO 26A.4 Diretrizes para Transfusão em Recém-nascidos Prematuros

1. Neonatos assintomáticos com Ht < 21% e reticulócitos < 100.000/μL (2%)
2. Neonatos com Ht < 31% e O_2 em capacete < 36% ou pressão média nas vias respiratórias < 6 cm H_2O por CPAP ou IMV ou > 9 episódios de apnéia e bradicardia por 12 h ou 2/24 h exigindo ventilação com ambu e máscara sob terapia adequada com metilxantina ou FC > 180/min ou FR > 80/min persistente por 24 h ou ganho ponderal < 10 g/d sob 100 kcal/kg/d ou submetido a cirurgia
3. Neonatos com Ht < 36% e exigindo O_2 > 35% ou pressão média nas vias respiratórias de 6–8 cm H_2O por CPAP ou IMV

CPAP = pressão positiva contínua nas vias respiratórias por via nasal ou endotraqueal; FC = freqüência cardíaca; Ht = hematócrito; IMV = ventilação mandatória intermitente; FR = freqüência respiratória.
Do estudo multicêntrico de eritropoetina humana recombinante para neonatos pré-termo.
Fonte: Dados de Straus RG. Erythropoietin and neonatal anemia (Editorial). *N Eng J Med* 1994;330:1227.

hemácias armazenadas de uma única unidade reservada para aquele recém-nascido (12).

B. Profilaxia

1. **Neonatos a termo** devem receber alta hospitalar para o lar sob alimentação com fórmula enriquecida de ferro (2 mg/kg/dia) caso não estejam sendo amamentados (13).
2. **Neonatos prematuros** (prevenção ou melhora da anemia da prematuridade). A seguir, uma descrição de nosso manejo nutricional habitual dos neonatos prematuros, sob o ponto de vista da oferta de substratos eritrocitários e prevenção de destruição adicional:
   - **a.** A suplementação de **ferro** no recém-nascido pré-termo previne a deficiência tardia de ferro (14). Rotineiramente, fornecemos ferro a neonatos prematuros na dose de 2 a 4 mg de ferro elementar/kg/dia, depois que a dieta enteral plena foi alcançada (veja o Cap. 10).
   - **b. Leite materno** ou fórmulas similares ao leite materno, no fato de serem pobres em ácido linoléico, são usados para manter baixo conteúdo de ácidos graxos poliinsaturados nos eritrócitos (3).
   - **c. Vitamina E** (15 a 25 UI da forma hidrossolúvel) é fornecida diariamente até que o neonato tenha idade pós-concepção de 38 a 40 semanas (a suplementação geralmente é suspensa por ocasião da alta hospitalar).
   - **d. Esses neonatos devem ser acompanhados cuidadosamente,** e suplementação adicional de ferro pode ser necessária.
   - **e.** Os **métodos e riscos da transfusão** são descritos no Cap. 26E.

QUADRO 26A.5 Diretrizes para o Uso da Eritropoetina

Introdução: essas diretrizes aproximam-se dos critérios adotados nos estudos controlados grandes da rh-EPO em neonatos pré-termo e são atualmente adotadas no Berçário de Terapia Intensiva da UCSF; nas outras situações em que a rh-EPO pode ser proveitosa (p. ex., displasia broncopulmonar [DBP], anemia tardia após transfusão intra-uterina), recomenda-se o parecer de um hematologista pediátrico

Critérios de elegibilidade

1. Peso ao nascer ≤ 1.250 g e gestação < 31 semanas com todos os seguintes:
   - **a.** Taxa calórica total ≥ 50 kcal/kg/d, com > metade por via enteral
   - **b.** Ht < 40% ou 40–50% mas caindo 2% por dia
   - **c.** Pressão média nas vias respiratórias < 11 cm H_2O e FiO_2 < 0,40
   - **d.** Idade pós-natal > 6 dias e idade gestacional < 33 semanas
2. Todo neonato com peso ao nascer de 1.251–1.500 g e perdas por flebotomia > 5 mL/kg/semana que satisfaçam os critérios anteriores (a–d)
3. Exclusões: grandes anomalias, síndromes dismórficas, anemia hemolítica, infecção séria ativa

Dose e duração: 750 unidades/kg/semana por via subcutânea dividida em três doses (p. ex., 250 unidades/kg às segundas, quartas e sextas); suspender rh-EPO quando o neonato atingir idade gestacional de 34 semanas (múltiplos pacientes podem ser tratados com o mesmo frasco de rh-EPO)

Ferro: começar ferro oral na dose de 2 mg/kg/d tão logo tolerado e aumentar para 4 mg/kg/d quando a alimentação atingir 100 mL/kg; quando a dieta for plena, começar vitaminas para pré-termo; se não estiver recebendo ferro após 2 semanas de tratamento com rh-EPO, considerar:

1. Ferro intravenoso (1 mg/kg/d na solução nutricional intravenosa) ou
2. Suspender a rh-EPO

Monitoração durante tratamento com rh-EPO

1. **Medir Ht e contagem de reticulócitos semanalmente.** A contagem de reticulócitos deve atingir 200.000 após 1–2 semanas de tratamento com rh-EPO; se o Ht atingir 45% sem transfusão, suspender rh-EPO e consultar a hematologia antes de reiniciar
2. **Pós-tratamento:** espera-se que o Ht e a contagem de reticulócitos declinem; a EPO endógena será liberada apenas quando o neonato tornar-se anêmico (geralmente com o Ht em torno de 20 s); somente depois os reticulócitos começam a aumentar; se a contagem de reticulócitos ainda não tiver começado a aumentar por ocasião da alta do neonato, alertar o médico de assistência primária sobre a necessidade de acompanhar o Ht e a contagem de reticulócitos no ambulatório

Ht = hematócrito; rh-EPO = eritropoetina humana recombinante.

f. A **eritropoetina humana recombinante (rh-EPO)** foi avaliada como uma medida promissora para melhorar a anemia da prematuridade (10,15–19). Embora os estudos dos quais participamos tenham mostrado que a rh-EPO estimula a produção de eritrócitos e reduz a freqüência e o volume de transfusões de hemácias administradas a neonatos prematuros, não a recomendamos como medida rotineira (10,16,17). Muitos estudos mostraram que o tratamento com eritropoetina oferece benefício limitado na redução do número de transfusões depois que critérios rígidos de transfusão são instituídos, mas esse tratamento pode ter um papel em casos selecionados. Nos neonatos para os quais é desejável manter um Ht relativamente alto, como por exemplo aqueles com displasia broncopulmonar ou cardiopatia congênita cianótica, a administração de eritropoetina pode ajudar a reduzir as transfusões tardias.

Os recém-nascidos pré-termo precisam de doses mais altas de eritropoetina, na comparação por quilograma de peso, do que crianças ou adultos em virtude de um volume de distribuição maior e da necessidade de taxa elevada de produção de eritrócitos para acompanhar o ritmo de crescimento rápido e compensar a perda sanguínea iatrogênica. Uma dose de 200 a 250 unidades/kg administrada 3 dias/semana é suficiente para estimular a eritropoese, e doses mais altas não são indicadas, pois a disponibilidade de ferro torna-se limitante rapidamente. Por essa razão, os neonatos pré-termo que estejam recebendo eritropoetina devem receber no mínimo 6 mg/kg/dia de ferro elementar em doses divididas.

As estratégias complementares para reduzir as perdas por flebotomia e a aplicação de critérios padronizados conservadores de transfusão contribuíram para a redução significativa das transfusões. Portanto, quaisquer benefícios da terapia com eritropoetina provavelmente dependem da seleção cuidadosa da população que tem maior chance de beneficiar-se (18). O Quadro 26A.5 fornece um conjunto de diretrizes para a administração de rh-EPO que são adotadas atualmente no Berçário de Terapia Intensiva da University of California, San Francisco (UCSF).

Referências

1. Bifano EM, Ehrenkranz Z, eds. Perinatal hematology. *Clin Perinatol* 1995; 23(3).
2. Blanchette V, Doyle J, Schmidt B, et al. Hematology. In: Avery GB, ed. *Neonatology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott–Raven Publishers, 1994:952.
3. Glader B, Naiman JL. Erythrocyte disorders in infancy. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, eds. *Diseases of the newborn*. Philadelphia: WB Saunders, 1991.
4. Nathan DG, Oski FA. *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders, 1992.
5. Oski FA, Naiman JL. *Hematologic problems in the newborn*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1982.
6. Molteni RA. Prenatal blood loss. *Pediatr Rev* 1990; 12:47.
7. Clayton EM, Altshuler J, Bove JR, et al. Penicillin antibody as a cause of positive direct antiglobulin tests. *Am J Clin Pathol* 1965; 44:648.
8. Ross MP, Christensen RD, Rothstein G, et al. A randomized trial to develop criteria for administering erythrocyte transfusions to anemic preterm infants 1 to 3 months of age. *J Perinatol* 1989; 9:246.
9. Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, et al. Variations in transfusion practice in neonatal intensive care. *Pediatrics* 1998; 101:194.
10. Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95:1.
11. Andreu G. Role of leucocyte depletion in the prevention of transfusion-induced cytomegalovirus infection. *Semin Hematol* 1991; 28(Suppl 5):26.
12. Strauss RG. Blood banking issues pertaining to neonatal red blood cell transfusions. *Transfus Sci* 1999; 21(1):7.
13. Committee on Nutrition AAP. Iron-fortified infant formulas. *Pediatrics* 1989; 84:1114.
14. Hall RT, Wheeler RE, Benson J, et al. Feeding iron-fortified premature formula during initial hospitalization to infants less than 1800 grams birthweight. *Pediatrics* 1993; 92: 409.
15. Maier RF, Obladen M, Seigalla P, et al. European Multicentre Erythropoietin Study Group. The effect of epoietin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994; 330:1173.
16. Straus RG. Erythropoietin and neonatal anemia (Editorial). *N Engl J Med* 1994; 330: 1227.
17. Willmas JA. Erythropoietin—not yet a standard treatment for anemia of prematurity. *Pediatrics* 1995; 95:9.
18. Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamandi E, et al. In which neonates does early recombinant human erythropoietin treatment prevent anemia of prematurity? Results of a randomized, controlled study. *Pediatr Res* 1993; 34(5):675.
19. http://www.uptodate.com: anemia/prematurity/epo. Accessed 2006.

SANGRAMENTO

Allen M. Goorin e Ellis J. Neufeld

26B

Os mecanismos homeostáticos no recém-nascido diferem daqueles na criança maior. Em neonatos, há redução da atividade de vários fatores da coagulação, função plaquetária reduzida e defesas menores contra a formação de coágulos. Uma revisão detalhada do assunto pode ser encontrada na referência (1).

I. ETIOLOGIA

A. Deficiência de fatores da coagulação

1. **Deficiências transitórias** dos fatores pró-coagulação dependentes da vitamina K, II, VII, IX e X, e das proteínas anticoagulantes C e S são típicas do período neonatal e podem ser agravadas pelo seguinte:
   a. **Administração de alimentação parenteral total ou antibióticos ou falta de administração de vitamina K** a neonatos prematuros.
   b. **Recém-nascidos a termo podem apresentar deficiência de vitamina K** no 2º ou 3º dia caso não recebam suplemento de vitamina K por via parenteral, em virtude das reservas desprezíveis e ingestão inadequada.
   c. **A mãe pode ter recebido certas drogas durante a gravidez que podem causar sangramento nas primeiras 24 horas de vida do neonato.**
      i. A fenitoína (Dilantin), o fenobarbital e os salicilatos interferem no efeito da vitamina K sobre a síntese de fatores da coagulação.
      ii. Os compostos da warfarina ministrados à mãe interferem na síntese dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K pelos fígados da mãe e do feto, e o sangramento pode não ser revertido imediatamente pela administração de vitamina K.
2. As **perturbações da coagulação** podem estar relacionadas com doenças associadas, como coagulação intravascular disseminada (CIVD) devida a infecção, choque, anoxia, enterocolite necrosante (ECN), trombose venosa renal (TVR) ou uso de cateteres vasculares. Qualquer doença hepática significativa pode prejudicar a produção de fatores da coagulação pelo fígado.
   a. A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) em neonatos com doença cardiopulmonar crítica é um caso especial de coagulopatia relacionada com o consumo de fatores da coagulação no circuito de circulação extracorpórea mais anticoagulação terapêutica (2,3).
3. **Anormalidades hereditárias dos fatores da coagulação**
   a. **Recessivas ligadas ao X** (expressas predominantemente em meninos; as meninas afetadas devem levantar suspeita da síndrome de Turner, deleções parciais de X ou inativação desbalanceada do cromossomo X):
      i. Os níveis de fator VIII estão reduzidos no recém-nascido com hemofilia A (1 em 5.000 meninos) (4).
      ii. A hemofilia B, ou doença de Christmas, advém de deficiência hereditária de fator IX (1 em 25.000 meninos) (4).

      Um terço dos pacientes com hemofilia grave expressa "mutações novas", portanto a história familiar isolada não é capaz de excluir o problema.
   b. **Autossômicas dominantes** (expressas em meninos e meninas com um genitor afetado):
      i. A doença de von Willebrand (DvW) decorre de diminuição dos níveis e da atividade funcional do fator de von Willebrand (FvW), que atua como transportador do fator VIII e como agente agregador plaquetário. A DvW é o defeito hereditário da coagulação mais comum (até 1% da população, de acordo com a medição dos níveis do fator) (4). Os níveis neonatais do FvW estão elevados em indivíduos normais em conseqüência do estrogênio materno.
      ii. A disfibrinogenemia (muito rara) decorre de mutações estruturais no fibrinogênio.
   c. **Autossômicas recessivas** (ocorrem em ambos os sexos; os pais são portadores). Em ordem de freqüência, as deficiências dos fatores XI, VII, V, X, II, fibrinogênio e fator XIII são codificadas por genes autossômicos. O fator XII é um caso especial porque sua deficiência prolonga o tempo de tromboplastina parcial (TTP), porém jamais causa sangramento. A deficiência combinada dos fatores V e VIII é causada por defeito na proteína processadora comum ERGIC-53 (5).
      i. A deficiência grave do fator VII ou XIII pode apresentar-se como hemorragia intracraniana em neonatos.

ii. A deficiência de fator XI é incompletamente recessiva porque os heterozigotos podem ter problemas hemorrágicos imprevisíveis com uma cirurgia ou um traumatismo.

iii. DVW tipo III (rara, ausência total de FvW) (4).

B. Problemas plaquetários (veja o Cap. 26D)

1. Os **distúrbios qualitativos** incluem afecções hereditárias (p. ex., defeitos do *pool* de depósito, trombastenia de Glanzmann, síndrome de Bernard-Soulier, DvW do tipo plaquetário [6]) e distúrbios transitórios que resultam do uso materno de agentes antiplaquetários.

2. Os **distúrbios quantitativos** incluem:

a. Trombocitopenia imune (púrpura trombocitopênica idiopática [PTI] materna ou trombocitopenia aloimune neonatal [TAIN]) (7).

b. Pré-eclâmpsia materna ou síndrome HELPP (veja o Cap. 2C) ou insuficiência uteroplacentária grave.

c. CIVD devida a infecção ou asfixia.

d. **Síndromes hereditárias da medula óssea, incluindo a anemia de Fanconi** e trombocitopenia amegacariocítica congênita.

e. Leucemia **congênita**.

f. Síndromes de trombocitopenia hereditárias, como a síndrome das plaquetas cinzentas e as macrotrombocitopenias, como a síndrome de May-Hegglin (6).

g. Consumo de plaquetas em coágulos ou lesões vasculares, sem CIVD. Os exemplos incluem malformações vasculares, principalmente o fenômeno de Kasabach-Merritt por hemangioendoteliomas kaposiformes; TVR; e ECN.

h. A trombocitopenia induzida por heparina (TIH) merece menção especial por diversas razões. Primeiro, induz ativação plaquetária e risco de trombose mais do que sangramento. Segundo, é provavelmente rara em neonatos, porém os anticorpos são detectáveis por ensaios ELISA após cirurgia cardíaca. Por fim, em neonatos, os anticorpos podem ser maternos, a exemplo de outros anticorpos transferidos através da placenta.

C. Outras causas em potencial de sangramento são de etiologia **vascular** e incluem hemorragia no sistema nervoso central, hemorragia pulmonar, malformações arteriovenosas (AV) e hemangiomas.

D. Outros problemas

1. **Traumatismo** (veja o Cap. 20):

a. Ruptura do baço ou fígado associada ao parto pélvico.

b. Sangramento retroperitoneal ou intraperitoneal pode apresentar-se como equimose escrotal.

c. Hematoma subdural, cefalo-hematoma ou hemorragia subgaleal (a última pode advir de extração a vácuo).

2. **Disfunção hepática.**

II. INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA DE SANGRAMENTO NO RECÉM-NASCIDO

A. A **anamnese** inclui (a) história familiar de sangramento ou coagulação excessiva; (b) medicamentos maternos (p. ex., aspirina, fenitoína); (c) história da gestação e do parto; (d) história materna de nascimento de neonato com distúrbio hemorrágico; e (e) quaisquer enfermidade, medicação, anomalias ou procedimentos realizados no recém-nascido.

B. Exame físico. A decisão crucial no diagnóstico e manejo do neonato com sangramento é definir se ele está enfermo ou sadio (veja o Quadro 26B.1).

1. **Neonato enfermo.** Considere CIVD, infecção viral ou bacteriana, ou doença hepática (lesão hipóxico-isquêmica pode acarretar CIVD).

2. **Neonato sadio.** Considere a deficiência de vitamina K, deficiências de fatores da coagulação isolados ou trombocitopenia imune. A presença de sangue materno no trato gastrintestinal do neonato não produzirá sintomas nele.

3. **Petéquias, equimose superficial pequena ou sangramento por mucosas** sugerem um problema plaquetário.

4. **Equimoses grandes** sugerem deficiência de fatores da coagulação, CIVD, doença hepática ou deficiência de vitamina K.

5. **Esplenomegalia** sugere a possibilidade de infecção congênita ou eritroblastose.

6. **Icterícia** sugere infecção, doença hepática ou reabsorção de hematoma grande.

7. **Achados retinianos anormais** sugerem infecção (veja o Cap. 23).

C. Exames laboratoriais (veja o Quadro 26B.2)

1. O **teste de Apt** é utilizado para excluir sangue materno. Se a criança estiver bem e for observado apenas sangramento gastrintestinal (GI), realiza-se um teste de Apt no aspirado gástrico ou nas fezes para excluir a presença de sangue materno deglutido durante o parto ou nascimento ou devido a sangramento na mama. Pode-se recorrer a uma bomba mamária para coletar leite e confirmar a presença de sangue no leite, ou pode-se aspirar o estômago do neonato antes e após a amamentação.

a. **Procedimento.** Misture uma parte de fezes ou vômitos sanguinolentos com cinco partes de água; centrifugue a mistura e separe o sobrenadante rosa-claro (hemolisado); acrescente 1 mL de hidróxido de sódio a 1% (0,25 M) a 4 mL de hemolisado.

QUADRO 26B.1 Diagnóstico Diferencial de Sangramento no Recém-nascido

Avaliação clínica	Exames laboratoriais: Plaquetas	TAP	TTP	Diagnóstico provável
"Enfermo"	D–	A+	A+	CIVD
	D–	N	N	Consumo de plaquetas (infecção, enterocolite necrosante, trombose venosa renal)
	N	A+	A+	Doença hepática
	N	N	N	Integridade vascular comprometida (associada a hipoxia, prematuridade, acidose, hiperosmolalidade)
"Sadio"	D–	N	N	Trombocitopenia imune, infecção oculta, trombose, hipoplasia da medula óssea (rara) ou doença infiltrativa da medula óssea
	N	A+	A+	Doença hemorrágica do recém-nascido (deficiência de vitamina K)
	N	N	A+	Deficiências hereditárias de fatores da coagulação
	N	N	N	Sangramento devido a fatores locais (traumatismo, anormalidades anatômicas); anormalidades plaquetárias qualitativas (raras); deficiência de fator XIII (rara)

TAP = tempo de protrombina; TTP = tempo de tromboplastina parcial; D– = diminuído; A+ = aumentado; CIVD = coagulação intravascular disseminada; N = normal.

(Modificado de Glader BE, Amylon MD. Bleeding disorders in the newborn infant. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, Eds. *Diseases of the newborn.* Philadelphia: WB Saunders, 1991.)

b. **Resultado.** A hemoglobina A (HbA) muda de rosa para castanho-amarelado (sangue materno); a hemoglobina F (B) permanece rosa (sangue fetal).

2. O **esfregaço do sangue periférico** serve para determinar o número, o tamanho e o tipo de plaquetas e a presença de eritrócitos fragmentados, vistos na CIVD. Plaquetas grandes refletem produção recente (sugerindo uma causa imune da trombocitopenia) ou macrotrombocitopenias congênitas.
3. **Sangramento significativo** por trombocitopenia **geralmente está associado a contagens plaquetárias inferiores a 20.000 a 30.000/mm³ ou menos**, exceto na trombocitopenia aloimune devida a anticorpos contra o aloantígeno plaquetário, HPA1 (também conhecido como PLA1), os quais podem causar sangramento com contagens plaquetárias de até 50.000/mm³ (veja o Cap. 26D), porque os anticorpos interferem no receptor de fibrinogênio na superfície plaquetária, glicoproteína IIb-IIIa.
4. O **tempo de protrombina (TAP)** é um teste do sistema "extrínseco" de coagulação. O fator VII e o fator tecidual ativam o fator X; o fator Xa ativa a protrombina (II) formando trombina, tendo como co-fator o fator Va. A trombina cliva o fibrinogênio em fibrina.
5. O **TTP** é um teste do chamado sistema intrínseco de coagulação e da ativação do fator X pelos fatores XII, XI, IX e VIII, além dos fatores da via comum de coagulação (fatores V e II e fibrinogênio).
6. O **fibrinogênio** pode ser medido na mesma amostra utilizada para o TAP. Pode estar reduzido nas doenças hepáticas e nos estados consumptivos.
7. Os **ensaios de D-dímeros** medem os produtos de degradação da fibrina encontrados no plasma de pacientes com CIVD e em pacientes com doença hepática que tenham problemas na eliminação dos produtos de degradação da fibrina (PDF). Os D-dímeros são formados pela ação da plasmina no coágulo de fibrina, gerando derivados da fibrina entrelaçada contendo D-dímero. Os níveis normais dependem do tipo de ensaio empregado. Os níveis são mais altos na CIVD, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. D-dímeros falso-positivos são comuns no ambiente da unidade de terapia intensiva (UTI), porque a coagulação trivial devida a pontas de cateteres e outras causas produzem resultados positivos nesse ensaio sensível.
8. **Ensaios de fatores específicos e painéis de von Willebrand** para pacientes com história familiar positiva **podem ser realizados no sangue do cordão, ou por punção venosa após o nascimento**. Devem-se consultar as normas específicas de cada idade.

QUADRO 26B-2 Valores Normais dos Exames Laboratoriais de Triagem no Recém-nascido

Exame laboratorial	Neonato prematuro tratado com vitamina K	Neonato a termo tratado com vitamina K	Lactente de 1–2 meses de idade
Contagem plaquetária/µL	150.000–400.000	150.000–400.000	150.000–400.000
TAP (s)*	14–22	13–20	12–14
TTP (s)*	35–55	30–45	25–35
Fibrinogênio (mg/dL)	150–300	150–300	150–300

TAP = tempo de protrombina; TTP = tempo de tromboplastina parcial.
*Os valores normais variam de laboratório para laboratório, de acordo com o reagente empregado. Em neonatos a termo que receberam vitamina K, os valores do TAP e TTP geralmente caem dentro da faixa "adulta" normal na idade de vários dias (TAP) a várias semanas (TTP). Neonatos prematuros pequenos (< 1.500 g) tendem a ter TAP e TTP mais longos que os bebês maiores. Em neonatos com níveis de hematócrito > 60%, a proporção de sangue para anticoagulante (citrato de sódio a 3,8%) nos tubos de coleta deve ser 19:1 em vez da proporção habitual de 9:1; do contrário, os resultados obtidos serão espúrios, porque a quantidade de solução anticoagulante é calculada para um determinado volume de plasma. Não se deve utilizar sangue coletado através de cateteres heparinizados. Os melhores resultados são obtidos quando o sangue proveniente de uma punção venosa limpa goteja diretamente no tubo a partir da agulha ou *scalp*. Os níveis de fatores II, VII, IX e X estão reduzidos. O neonato a termo de três dias de vida não tratado com vitamina K tem níveis semelhantes aos do neonato prematuro. Os níveis de fatores XI e XII estão menores em neonatos pré-termo do que a termo e explicam o TTP prolongado. O fibrinogênio e os fatores V e VII são normais em neonatos prematuros e a termo. O fator XIII é variável.
(Dados dos valores laboratoriais normais no Laboratório de Hematologia, The Children's Hospital, Boston; Alpers JB, Lafonet MT, eds. *Laboratory Handbook*. Boston: The Children's Hospital, 1984.)

9. **Os tempos de sangramento devem ser desencorajados em todos os pacientes, mas especialmente em neonatos.** Esse teste mede a resposta a um corte padronizado com lâmina, e não prediz sangramento cirúrgico. O dispositivo é inadequado para recém-nascidos, e jamais deve ser usado.
10. A análise da função plaquetária por meio de instrumentos como o PFA100 pode ser útil como exame de triagem para a DvW ou disfunção plaquetária em algumas situações, mas ensaios específicos confirmatórios são essenciais nos testes positivos.

III. TRATAMENTO DE NEONATOS COM PARÂMETROS DE SANGRAMENTO ANORMAIS QUE NÃO TIVERAM SANGRAMENTO CLÍNICO. Em um estudo, neonatos pré-termo com síndrome de desconforto respiratório (SDR) ou neonatos a termo com asfixia foram tratados devido a parâmetros de sangramento anormais (sem CIVD) para corrigir o defeito hemostático. Embora o tratamento tenha logrado corrigir o defeito, não se observou qualquer alteração da mortalidade em comparação com controles (8).

Em geral, tratamos os neonatos clinicamente enfermos ou aqueles com peso < 1.500 g com plasma fresco congelado (PFC, 10 mL/kg) se o TAP ou TTP, ou ambos, estiverem mais de duas vezes acima do normal para a idade, ou com plaquetas (1 unidade) (veja IV.C) se a contagem plaquetária for menor que 20.000/mm³ (veja os Caps. 26D e 26E). A conduta varia com a situação clínica, a tendência dos resultados laboratoriais, uma cirurgia iminente e assim por diante. Alguns neonatos recebem plaquetas se sua contagem plaquetária for < 50.000/mm³, particularmente na TAIN conhecida com sensibilização ao HPA1 (PLA1).

IV. TRATAMENTO DO SANGRAMENTO

A. Vitamina K_1 (Aquamephyton). Uma dose intravenosa ou intramuscular de 1 mg é administrada caso o neonato não tenha recebido vitamina K ao nascimento. Os bebês tratados com nutrição parenteral total e aqueles que estejam recebendo antibióticos há mais de 2 semanas devem receber no mínimo 0,5 mg de vitamina K_1 (IM ou IV) por semana para prevenir a depleção de vitamina K. Idealmente, deve-se fornecer vitamina K em vez de PFC na presença de TAP e TTP prolongados devido à deficiência de vitamina K, em vez de plasma, que deve ser reservado para os casos de sangramento ou emergências.

B. PFC (veja o Cap. 26E) (10 mL/kg) é fornecido por via intravenosa no sangramento ativo, e, se necessário, repetido a cada 8 a 12 horas, ou como infusão de 1 mL/kg/hora. O plasma é utilizado porque repõe os fatores da coagulação imediatamente.

C. **Plaquetas** (veja o Cap. 26D). Se não houver aumento da destruição plaquetária (em conseqüência de CIVD, problema plaquetário imune ou sepse), 1 unidade de plaquetas fornecida a um recém-nascido de 3 kg elevará a contagem plaquetária para 50.000 a 100.000/mm³. Se não houver produção nem transfusão de plaquetas novas, a contagem plaquetária cairá lentamente ao longo de 3 a 5 dias. Se disponíveis, as plaquetas da mãe ou de um doador compatível conhecido devem ser usadas se o neonato tiver um distúrbio plaquetário aloimune. O sangue do doador deve ser compatível para o fator Rh e grupo sanguíneo e lavado, porque há eritrócitos misturados nos concentrados de plaquetas. As plaquetas são irradiadas antes da transfusão.

D. **Sangue total fresco** (veja os Caps. 26A e 26E). O neonato deve receber 10 mL/kg; se necessário, administra-se mais.

E. **Concentrados de fatores da coagulação** (veja o Cap. 26E). Quando há deficiência conhecida de fator VIII ou IX, a concentração plasmática deve ser elevada até níveis normais em adultos (50 a 100% do plasma controle normal de *pool*, ou 0,5 a 1 unidade/mL) para estancar um sangramento sério. Deve-se utilizar fator VIII ou IX derivado de DNA recombinante se o diagnóstico estiver claro. Se a doença de von Willebrand grave for uma possibilidade, deve-se usar concentrado de fator VIII derivado de plasma, contendo FvW. Para as deficiências de outros fatores, 10 mL/kg de PFC elevam transitoriamente o nível do fator para aproximadamente 20% do nível em controles adultos. O crioprecipitado é a melhor fonte concentrada de fibrinogênio ou fator XIII.

F. **Distúrbios devidos a outros problemas que não as proteínas hemostáticas.** O diagnóstico e o tratamento devem visar à causa subjacente (p. ex., infecção, ruptura hepática, cateter, ou ECN).

G. **Tratamento de distúrbios específicos**

1. **CIVD.** Em geral, o neonato apresenta-se enfermo e pode ter petéquias, hemorragia GI, exsudação de sangue em locais de punção venosa, infecção, asfixia ou hipoxia. A contagem plaquetária está reduzida, e o TAP e TTP estão aumentados. O esfregaço sanguíneo mostra eritrócitos fragmentados. O fibrinogênio está reduzido, e os D-dímeros aumentados. O tratamento consiste nas seguintes medidas:
   a. **A causa subjacente deve ser tratada** (p. ex., sepse, ECN, herpes). Este aspecto **sempre** é o mais importante no tratamento da CIVD e determina o sucesso do tratamento geral.
   b. **Confirme a administração prévia de vitamina K_1.**
   c. **Plaquetas e PFC são fornecidos**, se necessários, para manter a contagem plaquetária acima de 50.000/mL e estancar o sangramento. O PFC contém proteínas anticoagulantes, que podem reduzir ou interromper o consumo ativo.
   d. **Se o sangramento persistir**, deve-se tomar uma das seguintes medidas, de acordo com a disponibilidade de sangue, plaquetas ou PFC:
      i. Exsanguineotransfusão com sangue total citratado fresco ou sangue total reconstituído (concentrado de hemácias, plaquetas, PFC).
      ii. Transfusão continuada de plaquetas, concentrado de hemácias e PFC, se necessário.
      iii. Administração de crioprecipitado (10 mL/kg) para hipofibrinogenemia.
   e. Se uma coagulopatia de consumo estiver associada a trombose de grandes vasos e não a sangramento concomitante, **pode-se considerar heparinização sem dose de ataque** (p. ex., 10–15 unidades/kg/hora como infusão contínua). A administração de plaquetas e plasma continua após o início da infusão de heparina. A contagem plaquetária deve manter-se igual ou maior que 50.000/mL. A heparina é mais bem monitorada por meio dos níveis de heparina funcional, com meta de 0,2 a 0,4 unidade/mL, visando ao limite inferior em pacientes com sangramento concomitante leve. O plasma é essencial para fornecer ATIII e outras proteínas anticoagulantes. A heparinização geralmente está contra-indicada na presença de hemorragia intracraniana, e se sangramento acompanhar a CIVD e trombose concomitantemente, a heparinização é complicada. Consulte um especialista imediatamente (veja o Cap. 26F).
2. A **doença hemorrágica do recém-nascido** (DHRN) ocorre em 1 de cada 200 a 400 neonatos que não receberam profilaxia com vitamina K.
   a. No recém-nascido sadio, **a DHRN pode ocorrer quando ele não recebe vitamina K.** O neonato pode ter nascido em uma maternidade sobrecarregada, no lar ou transferido de outro hospital. Sangramento e equimoses podem surgir após 48 horas de vida. A contagem plaquetária é normal, e o TAP e TTP estão prolongados. Se houver sangramento ativo, administram-se 10 mL/kg de PFC e uma dose IV de 1 mg de vitamina K.
   b. **Se a mãe tiver sido tratada com fenitoína (Dilantin), primidona (Mysoline), mesuximida (Celontin) ou fenobarbital, o neonato pode ter deficiência de vitamina K e sangrar durante as primeiras 24 horas.** A mãe deve receber vitamina K 24 horas antes do parto (10 mg de vitamina K_1 IM). Devem-se monitorar o TAP, o TTP e a contagem plaquetária do recém-nascido se ocorrerem quaisquer sinais de sangramento. A dose habitual de vitamina K_1 (1 mg) deve ser fornecida ao bebê após o nascimento e repetida dentro de 24 horas. Se houver algum sangramento, administram-se infusões repetidas de PFC.
   c. A **doença hemorrágica tardia** do recém-nascido por deficiência de vitamina K pode ocorrer com 4 a 12 semanas de idade. Pode acometer lactentes alimentados ao seio que não recebem suplementação. Aqueles sob tratamento com antibióticos de amplo espectro ou lactentes com mal-absorção

(doença hepática, fibrose cística) estão sob risco mais alto de doença hemorrágica. A vitamina K_1, 1 mg/semana por via oral no primeiro trimestre de vida, pode prevenir a doença hemorrágica tardia do recém-nascido. Uma preparação oral utilizada na Europa ainda não foi aprovada nos Estados Unidos. Embora os exames sanguíneos mostrem que os lactentes alimentados ao seio estão sob risco potencial de DHRN, esta não foi descrita em neonatos que receberam vitamina K intramuscular ao nascimento (1,9).

Referências

1. Monagle P, Andrew M. Developmental hemostasis: Relevance to newborns and infants. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, eds. *Hematology of infancy and childhood.* Philadelphia: WB Saunders, 2003:121–168.
2. Plotz FB, van Oeveren W, Bartlett RH, et al. Blood activation during neonatal extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:823–832.
3. Robinson TM, Kickler TS, Walker LK, et al. Effect of extracorporeal membrane oxygenation on platelets in newborns. *Crit Care Med* 1993; 21:1029–1034.
4. Montgomery RR, Gill JC, Scott JP. Hemophilia and von Willebrand disease. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, eds. *Hematology of infancy and childhood.* Philadelphia: WB Saunders, 2003:1547–1576.
5. Bauer K. Rare hereditary coagulation factor abnormalities. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, eds. *Hematology of infancy and childhood.* Philadelphia: WB Saunders, 2003:1577–1596.
6. Poncz M. Inherited platelet disorders. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, eds. *Hematology of infancy and childhood.* Philadelphia: WB Saunders, 2003:1527–1546.
7. Wilson DB. Acquired platelet defects. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, eds. *Hematology of infancy and childhood.* Philadelphia: WB Saunders, 2003:1597–1630.
8. Turner T. Treatment of premature infants with abnormal clotting parameters. *Br J Hematol* 1981; 47:65.
9. Committee on fetus and newborn, A. A. P. Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 2003; 112:191–192.

26C POLICITEMIA

Allen M. Goorin

À medida que o hematócrito central (venoso) sobe, há aumento da viscosidade e redução do fluxo sanguíneo; quando o hematócrito sobe para > 60%, ocorre queda no transporte de oxigênio (1) (veja a Fig. 26.1). Os recém-nascidos possuem eritrócitos que são menos deformáveis que os de adultos. Quando a viscosidade aumenta, há comprometimento da oxigenação tecidual, redução da glicemia e tendência à formação de microtrombos. Se tais eventos ocorrerem no córtex cerebral, nos rins ou nas glândulas supra-renais, pode sobrevir lesão significativa. A hipoxia e a acidose aumentam ainda mais a viscosidade e a deformidade. A hipoperfusão aumenta a possibilidade de trombose.

I. DEFINIÇÕES

A. Policitemia é definida como um hematócrito venoso acima de 65% (2), hematócrito venoso acima de 64% às 2 horas de idade (3) e hematócrito venoso ou arterial umbilical acima de 63% (3). O hematócrito venoso médio de neonatos a termo é de 53% no sangue do cordão, 60% com 2 horas de vida, 57% com 6 horas e 52% com 12 a 18 horas (3).

B. Hiperviscosidade é definida como viscosidade > 14,6 cP à taxa de cisalhamento de 11,5/s, medida por viscosímetro (4). A relação entre o hematócrito e a viscosidade é quase linear abaixo de um hematócrito de 60%, porém a viscosidade aumenta exponencialmente quando o hematócrito é igual ou maior que 70% (Fig. 26C.1) (1,5).

Outros fatores podem alterar a viscosidade. Incluem as proteínas plasmáticas, especialmente o fibrinogênio, e o fluxo sanguíneo local (3). A síndrome de hiperviscosidade geralmente é observada apenas em neonatos com hematócritos venosos superiores a 60%.

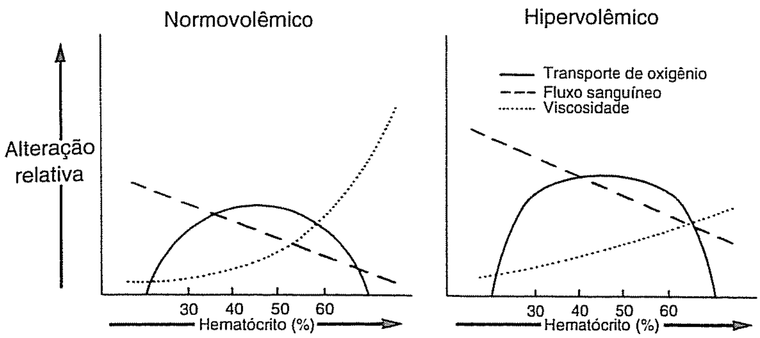


Fig. 26C.1 Efeito do hematócrito na viscosidade, no fluxo sanguíneo e no transporte de oxigênio. (Adaptado de Glader B, Naiman JL. Erythrocyte disorders in infancy. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, eds. *Diseases of the newborn.* Philadelphia: WB Saunders, 1991.)

II. INCIDÊNCIA. A incidência de policitemia em recém-nascidos é aumentada nos neonatos que são pequenos para a idade gestacional (PIG) e naqueles pós-termo; na média, é de 0,4 a 5% (3,6,7).

III. CAUSAS DE POLICITEMIA (3)

A. Transfusão placentária de eritrócitos

1. **Retardo na ligadura do cordão umbilical** pode ocorrer intencionalmente ou em partos desassistidos.
   a. Quando o cordão umbilical é ligado dentro de 1 minuto após o nascimento, o volume sanguíneo do recém-nascido é de 83,4 mL/kg.
   b. Quando o cordão umbilical é ligado 2 minutos após o nascimento, o volume sanguíneo neonatal é de 93 mL/kg.
   c. Em neonatos com policitemia, o volume sanguíneo por quilograma de peso corporal varia inversamente em relação ao peso ao nascer (veja a Fig. 26C.2).
2. **Ordenha do cordão umbilical** (desse modo empurrando mais sangue para o neonato).
3. **Manutenção do neonato em posição inferior em relação à mãe ao nascimento.**
4. **A transfusão maternofetal** é diagnosticada com a técnica de coloração de Kleihauer-Betke de eluição ácida para detectar células maternas na circulação do recém-nascido (veja o Cap. 26A).
5. **Transfusão fetofetal** (veja o Cap. 7).
6. **Contrações uterinas vigorosas antes da ligadura do cordão umbilical.**

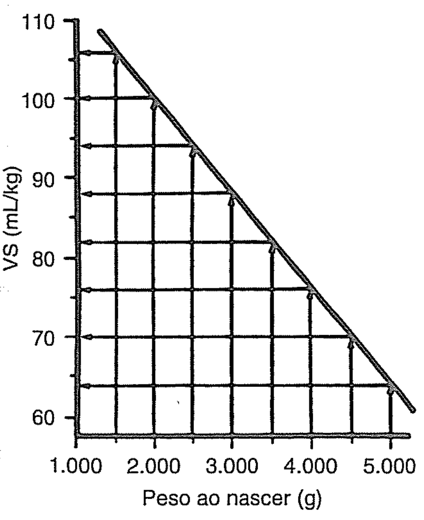


Fig. 26C.2 Nomograma destinado a uso clínico para correlacionar o volume sanguíneo por quilograma com o peso ao nascer em neonatos policitêmicos. VS, volume sanguíneo. (De Rawlings JS, Pettett G, Wiswell T. et al. Estimated blood volumes in polycythemic neonates as a function of birth weight. *J Pediatr,* 1982;101:594.)

B. Insuficiência placentária (aumento da eritropoese fetal secundário a hipoxia intra-uterina crônica)

1. Recém-nascidos PIG.
2. Síndromes de hipertensão materna (toxemia, doença renal etc.).
3. Neonatos pós-maturos.
4. Recém-nascidos de mães com hipoxia crônica (cardiopatia, doença pulmonar).
5. Gravidez em alta altitude.
6. Tabagismo materno.

C. Outros distúrbios

1. Recém-nascidos de mães diabéticas (aumento da eritropoese).
2. Alguns neonatos grandes para a idade gestacional (GIG).
3. Neonatos com hiperplasia supra-renal congênita, síndrome de Beckwith-Wiedemann, tireotoxicose neonatal, hipotireoidismo congênito, trissomia do 21, trissomia do 13, trissomia do 18.
4. Drogas (uso materno de propranolol).
5. Desidratação do recém-nascido.

IV. ACHADOS CLÍNICOS. A maioria dos neonatos com policitemia é assintomática. Os sintomas clínicos, as síndromes e as anormalidades laboratoriais que foram descritos em associação à policitemia incluem:

A. Sistema nervoso central (SNC). Recusa alimentar, letargia, hipotonia, apnéia, tremores, abalos, crises epilépticas, trombose venosa cerebral.

B. Cardiorrespiratório. Cianose, taquipnéia, sopros cardíacos, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomegalia, resistência vascular pulmonar elevada, trama vascular pulmonar proeminente na radiografia de tórax.

C. Renal. Redução da filtração glomerular, diminuição da excreção de sódio, trombose venosa renal, hematúria, proteinúria.

D. Outros. Trombose de outros vasos, trombocitopenia, recusa alimentar, icterícia mais intensa, hipoglicemia persistente, hipocalcemia, infartos testiculares, enterocolite necrosante (ECN), priapismo, coagulação intravascular disseminada.

Todos esses sintomas podem estar associados a policitemia/hiperviscosidade, mas podem não ser causados por ela. São sintomas comuns em muitos distúrbios neonatais.

V. TRIAGEM. A triagem rotineira de todos os recém-nascidos para policitemia/hiperviscosidade é preconizada por alguns autores (8,9). O momento e o local de coleta da amostra de sangue alteram o valor do hematócrito (10,11). Não realizamos essa triagem rotineira de recém-nascidos a termo sadios porque há dados escassos mostrando que o tratamento de pacientes assintomáticos por exsanguineotransfusão parcial é benéfico a longo prazo (2,3,12).

VI. DIAGNÓSTICO. Deve-se medir o nível de hematócrito no sangue capilar ou venoso periférico em qualquer neonato que pareça pletórico, que tenha alguma causa predisponente de policitemia, que apresente qualquer um dos sintomas citados em IV ou que não esteja bem por alguma razão.

A. De acordo com a perfusão local, o **hematócrito do sangue capilar** será 5 a 20% mais alto que o hematócrito central (3). O aquecimento do calcanhar antes da coleta de sangue para medição do hematócrito capilar proporciona melhor correlação com o hematócrito central ou venoso periférico. Se o hematócrito no sangue capilar for superior a 65%, deve-se determinar o hematócrito venoso periférico. O hematócrito deve ser medido com analisador hematológico automatizado. A maioria dos estudos antigos de hematócritos utilizou valores obtidos por centrifugação, a qual pode fornecer níveis falsamente elevados (3).

B. Poucos hospitais têm equipamento para medir a viscosidade sanguínea. Se o equipamento estiver disponível, deve-se realizar o exame, porque alguns neonatos com hematócritos venosos abaixo de 65% possuem sangue hiperviscoso (7).

VII. MANEJO

A. Toda criança com sintomas atribuíveis à hiperviscosidade deve ser submetida a **exsanguineotransfusão parcial se o hematócrito venoso periférico for > 65%.**

B. Os **neonatos assintomáticos** com hematócrito venoso periférico entre 60 e 70% **geralmente são assistidos por aumento da taxa hídrica e repetição do hematócrito dentro de 4 a 6 horas.**

C. A maioria dos neonatologistas realiza **exsanguineotransfusão quando o hematócrito venoso periférico é > 70% na ausência de sintomas, mas essa questão é controversa** (2,10–13).

D. Pode-se utilizar a seguinte fórmula para calcular a exsanguineotransfusão com albumina a 5% ou solução salina a 0,9% que trará o hematócrito para 50 a 60%. Em neonatos com policitemia, o volume sanguíneo varia inversamente com o peso ao nascer (Fig. 26C.2). **Em geral, retiramos sangue da veia umbilical e repomos o volume com albumina a 5% ou solução salina a 0,9% em veia periférica.** Como estudos randomizados não mostraram vantagem no uso da albumina, e o risco de infecção é menor, os produtos não-humanos, como solução salina, são preferíveis. Existem muitos métodos de exsanguineotransfusão (veja o Cap. 18).

$$\text{Volume de troca em mL} = \frac{(\text{volume sanguíneo/kg} \times \text{peso em kg}) \times (\text{hematócrito observado} - \text{hematócrito desejado})}{\text{hematócrito observado}}$$

Exemplo: Recém-nascido de 3 kg, hematócrito de 75%, volume sanguíneo de 80 mL/kg — a fim de trazer o hematócrito a 50%:

$$\text{Volume de troca (em mL)} = \frac{(80\text{ mL} \times 3\text{ kg}) \times (75 - 50)}{75} = \frac{240\text{ mL} \times 25}{75} = \text{troca de 80 mL}$$

O volume total trocado na exsanguineotransfusão geralmente é de 15 a 20 mL/kg de peso corporal. Depende do hematócrito observado. (A volemia pode alcançar 100 mL/kg em neonatos policitêmicos.)

VIII. PROGNÓSTICO

A. **Os recém-nascidos com policitemia e hiperviscosidade que apresentam velocidade do fluxo sanguíneo cerebral reduzida e resistência vascular aumentada passam a ter fluxo sanguíneo cerebral normal após a exsanguineotransfusão** (10). Também obtêm melhora do fluxo sanguíneo sistêmico e transporte de oxigênio (3,4,11,12).

B. **O prognóstico neurológico a longo prazo** em neonatos com policitemia/hiperviscosidade assintomática, com ou sem tratamento, **permanece controverso.**

1. Um estudo com pequenos números de pacientes randomizados mostrou redução dos escores de QI em crianças escolares que tiveram síndrome de hiperviscosidade neonatal, independentemente da realização de tratamento neonatal (2,14).
2. Outro estudo retrospectivo, com pequenos números de pacientes, mostrou ausência de diferença no prognóstico neurológico de pacientes com policitemia neonatal assintomática, independentemente da realização de tratamento (15).
3. Alguns estudos prospectivos preliminares iniciais favoreceram o tratamento (13,16).
4. Um pequeno estudo prospectivo mostrou ausência de diferença no acompanhamento entre neonatos controles e aqueles com hiperviscosidade, entre aqueles com hiperviscosidade sintomática e assintomática, e entre neonatos assintomáticos tratados com exsanguineotransfusão parcial e aqueles observados. A análise revelou que outros fatores de risco perinatais e a raça, em vez da policitemia ou exsanguineotransfusão, influenciaram significativamente o prognóstico a longo prazo (3,12).
5. Relatou-se incidência mais alta de ECN após exsanguineotransfusões parciais pela veia umbilical (13,17). A ECN não foi observada em análise retrospectiva de 185 neonatos policitêmicos a termo tratados com exsanguineotransfusões parciais com remoção de sangue pela veia umbilical e reinfusão de substituto comercial do plasma através de veias periféricas (18).
6. Um grande estudo clínico prospectivo randomizado comparando a exsanguineotransfusão parcial com a assistência sintomática (aumento da taxa hídrica etc.), com distribuição equânime dos fatores de risco e etiologias da policitemia, será necessário para o estabelecimento de diretrizes acerca do tratamento do recém-nascido assintomático com policitemia/hiperviscosidade.
7. A exsanguineotransfusão parcial diminui o hematócrito e a viscosidade e reverte muitas das anormalidades fisiológicas associadas à policitemia/hiperviscosidade, mas não se mostrou capaz de mudar significativamente o prognóstico a longo prazo desses neonatos (3).

Referências

1. Glader B. Erythrocyte disorders in infancy. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, eds. *Diseases of the newborn*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991.
2. Delaney-Black VD, et al. Neonatal hyperviscosity: Association with lower achievement and IQ scores at school age. *Pediatrics* 1989; 83:662.
3. Wexner EJ. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Clin Perinatol* 1995; 22:693.
4. Swernam SM, et al. Hemodynamic consequences of neonatal polycythemia. *J Pediatr* 1987; 110:443.
5. Ramamurthy RSJ, et al. Postnatal alteration in hematocrit and viscosity in normal and polycythemic infants. *J Pediatr* 1987; 110:929.
6. Lindermann R, et al. Evaluation and treatment of polycythemia in the neonate. In: Christensen RD, ed. *Hematologic problems of the neonate*. Philadelphia: WB Saunders, 2000.
7. Wirth FH, et al. Neonatal hyperviscosity I. Incidence. *J Pediatr* 1979; 63:833.
8. Drew JH, et al. Neonatal whole blood hyperviscosity: The important factor influencing later neurologic function is the viscosity, and not the polycythemia. *Clin Hemorheol Microcirc* 1997; 17:67.
9. Wiswell TE, et al. Neonatal polycythemia: Frequency of clinical manifestations and other associated findings. *Pediatrics* 1986; 78:26.
10. Oski FA, Naiman JL. *Hematologic problems in the newborn*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1982:87–96.
11. Phibbs RH, et al. Hematologic problems. In: Klaus MH, Fanaroff AA, eds. *Care of the high risk neonate*. Philadelphia: WB Saunders, 1993:421.

12. Bada H, Korones SB, Pourcyrous M, et al. Asymptomatic syndrome of polycythemic hyperviscosity: Effect of partial plasma transfusion. *J Pediatr* 1992; 120:578.
13. Black VD, et al. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Pediatr Clin North Am* 1982; 5:1137.
14. Black VD, et al. Developmental and neurologic sequelae in neonatal hyperviscosity syndrome. *Pediatrics* 1982; 69:426.
15. Host A, et al. Late prognosis in untreated neonatal polycythemia with minor or no symptoms. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71:629.
16. Goldberg K, et al. Neonatal hyperviscosity. II. Effect of partial plasma exchange transfusion. *Pediatrics* 1982; 69:419.
17. Black VD, et al. Gastrointestinal injury in polycythemic term infants. *Pediatrics* 1985; 76:225.
18. Hein HA, et al. Partial exchange transfusion in term, polycythemic neonates: Absence of association with severe gastrointestinal injury. *Pediatrics* 1987; 80:75.

26D TROMBOCITOPENIA

Allen M. Goorin e John P. Cloherty

Trombocitopenia neonatal significa contagem plaquetária < 150.000/mm³. As causas incluem aumento do consumo ou diminuição da produção (rara). O consumo pode ser causado por anticorpos, problemas mecânicos ou coagulação intravascular. A incidência na população neonatal geral é baixa (~ 0,1% das amostras de sangue do cordão umbilical tiveram contagens < 50.000), e a maioria dos recém-nascidos com trombocitopenia apresenta redução apenas modesta das contagens plaquetárias (50.000–100.000). Esses casos geralmente se resolvem por si só (1). Reduções mais sérias, < 20.000, ou 50.000 com sangramento, merecem avaliação e intervenção.

Em contrapartida, a trombocitopenia na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) é bastante comum. De fato, em um estudo prospectivo, observou-se trombocitopenia em 22% de 807 internações na UTIN. A etiologia em aproximadamente 80% dos casos é consumptiva. Isso é particularmente verdade acerca dos neonatos enfermos, nos quais a trombocitopenia pode representar apenas parte de um espectro da coagulopatia de consumo (2). As seqüelas mais graves da trombocitopenia grave, como hemorragia intracraniana, estão associadas a aloimunização ou estão relacionadas com o grau de prematuridade.

A trombocitopenia pode preceder o nascimento. Uma revisão retrospectiva recente encontrou incidência aproximada de 5% de trombocitopenia em amostras de sangue fetal.

As infecções congênitas ou os distúrbios cromossômicos respondem por quase metade desses casos (refletindo as indicações para a coleta de amostra de sangue fetal). As causas mediadas por anticorpos incluíram doenças auto-imunes e aloimunes maternas (3).

I. DIAGNÓSTICO (VEJA A FIG. 26D.1)

A. História materna. Pode haver história de trombocitopenia, sangramento antes ou durante a gravidez, esplenectomia prévia, uso de drogas ou infecção. História de sangramento pré- ou pós-natal em uma gestação prévia é importante.

B. Recém-nascido. O neonato pode ter aspecto enfermo ou sadio. Pode haver petéquias ou grandes equimoses, hepatoesplenomegalia, icterícia, aumento de membros, hemangioma ou sopros (4).

C. Exames laboratoriais

1. **Mãe.** Contagem plaquetária e tipagem das plaquetas (se a contagem materna for normal).
2. **Recém-nascido.** Hemograma completo, contagem plaquetária, tempo de protrombina (TAP) e tempo de tromboplastina parcial (TTP).

II. TRATAMENTO

A. Transfusão de plaquetas

1. Indicações

a. Quando há sangramento ou as plaquetas são < 20.000: houve poucos estudos prospectivos controlados sobre o melhor momento de transfundir plaquetas a neonatos. Um estudo randomizou neona-

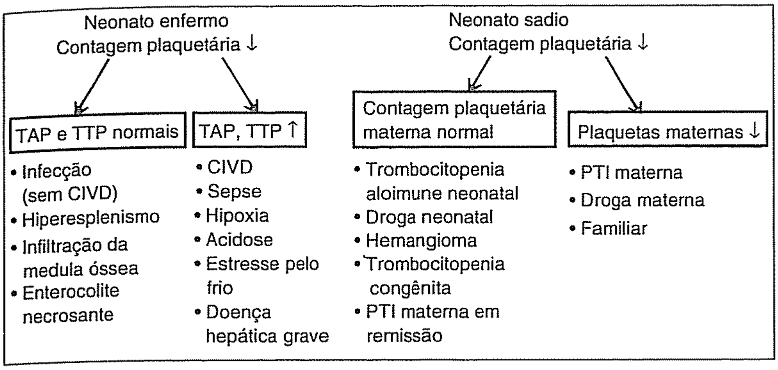


Fig. 26D.1 Situação clínica na trombocitopenia neonatal com características que determinam um diagnóstico diferencial rápido. TAP = tempo de protrombina; TTP = tempo de tromboplastina parcial; CIVD = coagulação intravascular disseminada; PTI = púrpura trombocitopênica imune; ↑ = aumento; ↓ = redução.

tos pré-termo enfermos para tratamento convencional (com manutenção típica das plaquetas > 50.000) *versus* manutenção das plaquetas > 150.000 com uma a três transfusões ao longo da primeira semana de vida. Não houve diferença na taxa de hemorragia intracraniana entre os grupos (5).

b. Isso confirma que a transfusão plaquetária rotineira não é útil na prematuridade grave, mas não resolve a questão do nível mínimo até onde se deve permitir que as contagens plaquetárias caiam.

2. Fonte. Use um doador aleatório, exceto no recém-nascido com trombocitopenia aloimune. Nesse caso, use as plaquetas maternas após testes apropriados (lavadas para remover o aloanticorpo) ou plaquetas de um doador compatível em termos dos antígenos plaquetários.

3. Quantidade. Uma unidade de plaquetas/3 kg eleva a contagem plaquetária em 50.000 a 100.000/mL, a menos que haja destruição periférica das plaquetas.

4. Freqüência. A meia-vida normal das plaquetas é de 4 a 5 dias; é mais curta se houver maior consumo de plaquetas.

5. Via. Forneça as plaquetas por via intravenosa, através de veia periférica. Jamais administre plaquetas através de acesso arterial ou no fígado (cateter umbilical), porque poderia ocorrer trombose.

6. Irradie todas as transfusões de plaquetas para neonatos.

B. Tratamento com esteróides em neonatos hemorrágicos. A prednisona, 2 mg/kg/dia (prednisolona IV), pode reduzir o sangramento.

C. Em uma emergência, **pode-se usar sangue total para exsanguineotransfusão.**

III. TROMBOCITOPENIA COM REDUÇÃO DA SOBREVIDA PLAQUETÁRIA

A. Imune. Nas trombocitopenias imunes (PTI), os anticorpos maternos cruzam a placenta, resultando em destruição das plaquetas neonatais. Quantidades consideráveis de anticorpos podem ser transferidas, levando à trombocitopenia persistente por várias semanas. Usa-se o termo **auto-anticorpo** quando o anticorpo é dirigido contra o antígeno das próprias plaquetas da mãe, que é compartilhado com as plaquetas neonatais. Os **aloanticorpos** são anticorpos dirigidos contra antígenos nas plaquetas neonatais (e, obrigatoriamente, nas plaquetas paternas), mas ausentes nas plaquetas maternas.

1. PTI materna por auto-anticorpos. Inclui várias síndromes auto-imunes, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES).

a. Quadro clínico. O recém-nascido geralmente tem trombocitopenia leve a moderada (20.000 a 50.000) e está sadio, mas tem petéquias ou equimoses. Pode haver uma grande equimose no local de injeção de vitamina K ou sangramento no local de circuncisão ou punctura no calcanhar. A mãe em geral tem trombocitopenia ou história de PTI.

b. Fisiopatologia. Os auto-anticorpos maternos cruzam a placenta e ligam-se às plaquetas neonatais. Uma contagem plaquetária materna normal não exclui essa causa, pois a contagem materna pode refletir compensação da destruição aumentada. Embora seja raro, um centro encontrou 11 mães com contagens plaquetárias normais, nas quais diferenças aloimunes foram excluídas, que deram à luz 17 neonatos com trombocitopenia grave. Em 10 das 11 mães, o centro foi capaz de identificar um auto-anticorpo anti-GP1b e subseqüentemente demonstrar trombocitólise materna compensada ou hiperesplenismo (6). Essa situação pode ser mais comum se a mãe tiver sofrido esplenectomia. Deve-se obter a **história materna** de trombocitopenia ou sintomas de síndromes auto-imunes. Trombocitopenia materna ao parto é comum (no parto, ~ 7% das mulheres têm contagens plaquetárias < 150.000). Quase todos os recém-nascidos de mães com trombocitopenia não são afetados ou têm reduções leves

a moderadas que se resolvem sozinhas. Apenas 1 de 756 recém-nascidos de mães com trombocitopenia casual, 5 de 1.414 com hipertensão e 4 de 46 com PTI tiveram contagens plaquetárias no sangue do cordão < 50.000, e todas as contagens foram > 20.000 e sem seqüelas (1). A identificação de autoanticorpos nas plaquetas maternas não é suficiente para diagnosticar uma causa auto-imune. Detectou-se aumento da imunoglobulina G (IgG) associada às plaquetas (não dirigidas contra GP1b) no soro de um terço das mães de neonatos com trombocitopenia aloimune anti-HPA-1a documentada (7).

c. Tratamento da trombocitopenia auto-imune

i. Manejo pré-natal. Ainda que a mãe tenha PTI verdadeira, parece que hemorragia fetal *in utero* é muito rara, em comparação com o risco pequeno porém concreto de hemorragia na trombocitopenia aloimune (1,8). Um estudo não controlado (3) mostrou aumento de 3,6 vezes nas contagens plaquetárias neonatais após administração de esteróides às mães com PTI e anticorpos antiplaquetários positivos. Forneceu-se prednisona, 10 a 20 mg uma vez ao dia, por 10 a 14 dias antes do parto.

Um pequeno estudo prospectivo randomizado da betametasona em baixa dose (1,5 mg/dia por via oral entre o 259º e o 273º dia e 1 mg até o parto) não preveniu trombocitopenia em recém-nascidos (9). Esses dados discrepantes necessitam de estudos adicionais antes que a administração de esteróides se torne prática rotineira. A gamaglobulina intravenosa (GGIV) fornecida no período pré-natal à mãe com PTI não se mostrou claramente capaz de afetar a contagem plaquetária fetal. A coleta percutânea de sangue umbilical (CPSU) está começando a ser usada como um método direto, seguro e preciso de medir as contagens plaquetárias fetais. Em mãos experientes, a mortalidade desse procedimento é < 1% (8). Ainda assim, esse risco pode ser excessivamente alto para os casos de PTI materna (veja o Cap. 1). Pode haver pouca correlação entre as contagens plaquetárias fetais e maternas. As mães que tiveram contagens plaquetárias recentes < 80.000, que estejam recebendo esteróides ou que sofreram esplenectomia correm risco aumentado de ter uma criança com trombocitopenia significativa. Como reduz o traumatismo do recém-nascido, o parto cesáreo diminui o risco de sangramento no neonato eventual que tenha trombocitopenia grave. A questão de quando realizar parto cesáreo em mães diagnosticadas com PTI é controversa. A mortalidade materna por partos cesáreos é igual à dos partos vaginais na maioria dos centros. Nossa conduta atual para esses casos é permitir que o parto vaginal progrida até que se possa medir a contagem plaquetária no couro cabeludo fetal. Se a contagem plaquetária fetal for > 50.000 e o parto estiver progredindo normalmente, permite-se que o bebê nasça por via vaginal. Se esses critérios não forem satisfeitos, realiza-se parto cesáreo. Deve-se ter em mente que os obstetras exigem uma contagem plaquetária materna de 50.000 a 100.000 para realizar a cirurgia, e os anestesiologistas freqüentemente não se dispõem a administrar anestesia peridural a mães com contagens plaquetárias < 100.000. O uso de esteróides, IgG, CPSU ou parto cesáreo no manejo pré-natal da PTI materna é controverso e requer cooperação entre o obstetra, o neonatologista, o hematologista e a família. Essas intervenções geralmente são desnecessárias na PTI materna (4,7).

ii. O **tratamento pós-natal** de neonatos afetados por PTI materna pode incluir transfusão de plaquetas, esteróides, IgG ou exsanguineotransfusão (tratamento descrito no Cap. 26B, III, IV).

2. Trombocitopenia aloimune. O soro materno contendo anticorpos que reagem contra as plaquetas paternas mas não contra as próprias plaquetas maternas demonstra aloanticorpos. De 19 fetos sabidamente sob risco de trombocitopenia aloimune (tipicamente devido a irmãos gravemente afetados em gestações prévias), 6 tiveram contagens plaquetárias < 20.000 e 3 sofreram episódios de hemorragia intracraniana, 2 dos quais precederam o nascimento (1). Portanto, a trombocitopenia aloimune, embora incomum, quando presente, pode resultar em complicações hemorrágicas graves *in utero*. Assistimos uma mãe que apresentou episódios recorrentes de hemorragia fetal grave. A maioria dos casos é secundária a anticorpos anti-HPA1 (P1A1); contudo, também existem numerosos outros antígenos como possíveis alvos (veja o Quadro 26D.1) (10).

a. Quadro clínico. O neonato parece sadio mas tem petéquias, equimoses, sangramento e contagem plaquetária baixa (com freqüência < 20.000). A mãe apresenta contagem plaquetária normal: pode ser sua primeira gravidez ou ela pode ter história de gestação previamente afetada. Pode haver história de trombocitopenia aloimune em recém-nascidos das irmãs da mãe.

b. Fisiopatologia. Cerca de 97% dos brancos são positivos para HPA-1a e, por conseguinte, 3% das gestações envolvem uma mãe HPA-1a-negativa com feto HPA-1a-positivo. Aproximadamente 1 em 1.000 a 5.000 gestações é afetada; logo, 3% das gestações sob risco são de fato acometidas (1,11). Há uma ligação entre a produção materna de aloanticorpos e o HLA tipo DR-3; pode haver outros fatores que também regulam a formação materna de anticorpos (12). Praticamente todos os antígenos plaquetários identificados foram implicados na trombocitopenia aloimune neonatal (TAIN) (13). Em uma série de 295 pacientes suspeitos de TAIN encaminhados a um laboratório de referência em sorologia plaquetária, apenas 36% foram detectados com anticorpos antiplaquetários específicos. Dois terços deles eram dirigidos contra HPA-1a e 4% contra HPA-3a (6). Vinte e quatro por cento revelaram apenas anticorpos anti-HLA, porém a presença de anticorpos anti-HLA não demonstra que os anticorpos são responsáveis pela trombocitopenia.

QUADRO 26D.1 **Sistemas de Aloantígenos Específicos das Plaquetas**

Nova nomenclatura do HPA	Designações originais	Freqüência do fenótipo em brancos	Síndromes clínicas aloimunes descritas
HPA-1a	Zw[a], P1[A1]	0,97	TAIN, PPT, RTP, TAP, TAT
HPA-1b	Zw[b], P1[A2]	0,27	TAIN, PPT, RTP
HPA-2a	Ko[b]	0,992	–
HPA-2b	Ko[a], Sib[a]	0,169	TAIN, RTP
HPA-3a	Bak[a], Lek[a]	0,85	TAIN, PPT
HPA-3b	Bak[b], Lek[b]	0,66	TAIN, PPT, RTP
HPA-4a	Pen[a], Yuk[b]	> 0,999	TAIN, PPT
HPA-4b	Pen[b], Yuk[a]	< 0,0001	TAIN
HPA-5a	Br[b], Zav[b]	0,99	TAIN
HPA-5b	Br[a], Zav[a], Hc[a]	0,21	TAIN, PPT, RTP, TAP
HPA-6b	Tu[a], Ca	< 0,007	TAIN
HPA-7b	Mo[a]	< 0,002	TAIN
HPA-8b	Sr[a]	< 0,01	TAIN
–	P1[E1]	0,999	–
–	P1[E2]	0,05	TAIN
–	Gov[a]	0,81	TAIN, PPT
–	Gov[b]	0,74	–
–	Va[a]	< 0,004	TAIN
–	Nak[a] Isoanticorpos anti-GPIV	0,9966	RTP

HPA = antígeno plaquetário humano; TAIN = trombocitopenia aloimune neonatal; TAP = trombocitopenia aloimune passiva; RTP = refratariedade a transfusões plaquetárias; PPT = púrpura pós-transfusão; TAT = trombocitopenia associada a transplante.

Fonte: Adaptado de Burrows RF, Kelton JG. Prenatal thrombocytopenia. *Clin Perinatol* 1995; 22:779.

c. Avaliação diagnóstica. As técnicas de DNA que definem polimorfismos específicos das plaquetas ampliam o arsenal diagnóstico mas não eliminam a utilidade das técnicas sorológicas (14). A identificação de numerosos polimorfismos, incluindo aqueles no Quadro 26D.1, torna fundamental o papel de um laboratório de sorologia plaquetária centralizado (2). O Blood Center of Wisconsin, Tom Kickler (Johns Hopkins, Baltimore, Maryland) e Scott Murphy (Temple University, Philadelphia, Pennsylvania) possuem excelentes laboratórios que prestam serviços diagnósticos externos. A identificação apropriada da causa da trombocitopenia pode ser mais importante para o manejo adequado de gestações futuras do que para o tratamento agudo do recém-nascido trombocitopênico. Nos casos de heterozigosidade paterna, a amniocentese identificará o genótipo de antígenos plaquetários do feto (10). Embora controverso, o tratamento antenatal da trombocitopenia aloimune com coleta percutânea de sangue umbilical (CPSU) e administração de IGIV à mãe pode influenciar a história natural de um distúrbio associado a hemorragia intracraniana durante o terceiro trimestre (7,10,11).

A infusão de plaquetas compatíveis maternas no momento da cordocentese pode diminuir a incidência de hemorragia durante o procedimento.

O teste do DNA é realizado em 1 a 5 mL de sangue da mãe e do neonato (ou, como alternativa, do pai). Os testes sorológicos costumam exigir análise do soro materno e das plaquetas paternas, pois a avaliação das plaquetas neonatais geralmente é impossível em virtude da trombocitopenia. De novo, nem todos os recém-nascidos de mães HPA-1a (P1A1)-negativas com anticorpos anti-HPA-1a (P1A1) documentados têm trombocitopenia; deve-se ter cautela ao interpretar os resultados do tratamento dessas mulheres de "alto risco" (12).

d. Tratamento

i. Tratamento pré-natal. Gamaglobulina intravenosa (GGIV), esteróides, transfusão plaquetária pré-natal (por CPSU), contagens plaquetárias do couro cabeludo fetal durante o parto e

parto cesáreo eletivo devem ser considerados recursos terapêuticos na assistência individualizada, em cooperação com o obstetra, o neonatologista e o hematologista. Nós assistimos muitos casos em que a mãe recebeu tratamento com GGIV e teve bom desfecho. Se a contagem plaquetária fetal for > 50.000/mL medida por CPSU ou em amostra do couro cabeludo fetal, permitimos o **parto vaginal** se a apresentação e o trabalho de parto forem normais. Se tais critérios não forem satisfeitos, realiza-se **parto cesáreo**.

ii. Tratamento pós-natal (veja II)

a) Transfusão de plaquetas. Se o diagnóstico for trombocitopenia neonatal aloimune, as plaquetas da mãe são coletadas 24 horas antes do parto. Se o bebê tiver uma contagem plaquetária < 20.000/mL ou se mostrar quaisquer sinais de sangramento, as plaquetas maternas (P1A1-negativas) são transfundidas para o neonato. O soro materno terá anticorpos anti-P1A1-positivos, os quais podem reagir com as plaquetas neonatais. O uso de plaquetas maternas lavadas ressuspensas em plasma evita essa complicação. Se houver uma emergência secundária a sangramento no recém-nascido, e se as plaquetas maternas não tiverem sido coletadas previamente, pode-se usar sangue total da mãe ou plaquetas de um doador P1A1-negativo previamente tipado. Devem-se usar plaquetas aleatórias se houver sangramento sério e não houver plaquetas P1A1-negativas disponíveis. A fim de evitar a possibilidade de que o recém-nascido apresente a **doença do enxerto-*versus*-hospedeiro (DEVH)**, os hemoderivados devem ser irradiados (veja o Cap. 26E).

Os serviços de aférese geralmente são desnecessários, pois uma única unidade de plaquetas negativas para o antígeno devem elevar a contagem em 50.000 a 100.000. Por meio da coleta de plasma rico em plaquetas da mãe e reinfusão das hemácias na mãe, podem-se realizar múltiplas coletas nos dias subseqüentes. Embora se possa obter uma unidade de aférese e dividi-la a fim de ter um suprimento de plaquetas para até 5 dias de transfusões, não está claro se isso beneficiará o paciente (15).

b) Gamaglobulina (IgG). Relatou-se o uso pós-natal bem-sucedido de IgG intravenosa, 0,4 g/kg/dia por 2 a 5 dias (8,16). Este é o nosso tratamento rotineiro atual. Outros centros empregam 1 g/kg/dia por 2 dias.

c) Prednisona (prednisolona IV). Em geral, administram-se 2 mg/kg/dia a recém-nascidos com contagens plaquetárias continuamente baixas ou sangramento prolongado (8).

iii. Tratamento dos filhos adicionais. É importante definir o diagnóstico para os filhos subseqüentes e encaminhar a família a um centro de alto risco nas gestações seguintes. As irmãs de mães P1A1-negativas devem ser submetidas a tipagem plaquetária a fim de prever problemas. Se elas forem P1A1-negativas e seus maridos forem P1A1-positivos, indica-se planejamento preventivo. Nos Estados Unidos, existem três laboratórios de sorologia plaquetária: The Blood Center of Southeastern Wisconsin, Tom Kickler (Johns Hopkins, Baltimore, Maryland) e o laboratório de Scott Murphy (Temple University, Philadelphia, Pennsylvania).

iv. Prognóstico. Cerca de 20% de todos os neonatos com casos identificados de TAIN sofrem hemorragia intracraniana. Até metade das hemorragias ocorre antes do nascimento. Observamos duas mortes fetais com sangramento associado a trombocitopenia aloimune fetal. Obtenha ultra-sonografia transfontanela após o nascimento para documentar qualquer sangramento intracraniano, porque as hemorragias intracranianas às vezes são clinicamente silenciosas.

3. Induzida por medicamento. Embora exista uma longa lista de drogas associadas a trombocitopenia neonatal, não se esclareceu quais são a causa verdadeira. Se a mãe tiver anticorpos que produzem trombocitopenia por mecanismos imunes, o neonato pode tornar-se trombocitopênico se receber a mesma medicação. (Tratamento igual ao descrito no Cap. 26B.)

B. Consumo periférico de plaquetas

1. Coagulação intravascular disseminada (CIVD) (veja o Cap. 26B).

a. Quadro clínico. O recém-nascido apresenta-se enfermo e tem trombocitopenia e TAP e TTP prolongados. Há redução do fibrinogênio e aumento dos D-dímeros.

b. Tratamento

i. Trate o distúrbio subjacente (p. ex., sepse, acidose, hipoxia ou hipotermia). Forneça vitamina K e reponha os fatores da coagulação e plaquetas.

ii. Realize exsanguineotransfusão com sangue total fresco nos pacientes com sangramento ativo que não responda a transfusões repetidas de plasma e plaquetas.

2. Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt) (4)

a. Quadro clínico. O neonato parece sadio, e apresenta um hemangioma grande e trombocitopenia.

b. O **tratamento** envolve transfusão de plaquetas e fatores da coagulação e prednisona. A maioria dos hemangiomas involui até 1 a 2 anos de idade; portanto, institui-se tratamento clínico. Nós e outros obtivemos bons resultados com o tratamento desses hemangiomas com interferon α, mas um aumento de paralisia cerebral nas crianças tratadas com interferon α nos levou a abandonar esse tratamento. Embolização ou cirurgia às vezes é necessária.

3. Enterocolite necrosante (veja o Cap. 32)

a. **Quadro clínico.** Trombocitopenia com enterocolite necrosante.
b. **Tratamento.** Trate o distúrbio subjacente e, quando necessário, forneça transfusões de plaquetas.
4. A **doença de von Willebrand tipo IIB** pode apresentar-se como trombocitopenia secundária a agregação plaquetária em recém-nascidos (3).

C. **Lesão tóxica direta das plaquetas**
1. A **sepse** pode ser de origem bacteriana ou viral. O tratamento consiste em medidas para o distúrbio subjacente. Transfusão de plaquetas é necessária se houver sangramento.
   a. A trombocitopenia como um sinal precoce de sepse em recém-nascidos é inespecífica, porém um volume plaquetário médio elevado e amplitudes altas de distribuição plaquetária correlacionaram-se com sepse tardia.
   b. Há algumas evidências de que um mecanismo imune estaria envolvido na trombocitopenia da sepse neonatal.
2. **Lesão medicamentosa.** Tiazidas, tolbutamida, hidralazina e aspirina foram implicadas. O tratamento envolve a remoção da droga ofensiva e, se houver sangramento, transfusão de plaquetas. A ingestão materna de **aspirina** durante a gravidez deve ser evitada. Se ocorrer ingestão dentro de 1 semana do parto, 90% dos recém-nascidos terão tendências hemorrágicas. O uso materno de aspirina esteve associado a redução do peso ao nascer médio da prole, prolongamento da gestação e trabalho de parto, aumento da perda sanguínea durante o parto e maior mortalidade perinatal (4).
3. **Lesão neonatal pelo frio.** Hemorragia pulmonar maciça secundária a hiperagregação plaquetária ocorreu em neonatos que morreram enquanto eram reaquecidos.

D. **Hiperesplenismo**
1. **Quadro clínico.** O neonato apresenta baço aumentado e trombocitopenia; pode ou não haver anemia hemolítica. O distúrbio está associado a hepatite congênita, infecção viral congênita e trombose venosa portal.
2. **Tratamento.** Trate o distúrbio subjacente. Forneça transfusão de plaquetas se houver sangramento. A esplenectomia é o último recurso para sangramento incontrolável.

E. A **diminuição familiar da sobrevida plaquetária** resulta de problemas intrínsecos das plaquetas. A produção também pode ser anormal.
1. A **síndrome de Wiskott-Aldrich** manifesta-se pela presença de plaquetas pequenas e anormais.
2. A **anomalia de May-Hegglin** é um distúrbio autossômico dominante no qual o neonato possui plaquetas bizarras e gigantes com corpúsculos de Döhle, sobrevida plaquetária anormal e produção deficiente de plaquetas.
3. A **síndrome de Bernard-Soulier** é demonstrada pela presença de plaquetas grandes com grânulos aglomerados, semelhantes a um núcleo.

IV. TROMBOCITOPENIA COM SOBREVIDA PLAQUETÁRIA NORMAL E REDUÇÃO DA PRODUÇÃO DE PLAQUETAS

A. **Lesão tóxica dos megacariócitos** devida a infecções bacterianas ou virais ou lesão medicamentosa.
B. **Trombocitopenias congênitas** devidas à síndrome de trombocitopenia com ausência dos rádios, anemia de Fanconi, trombocitopenias familiares ou aplasia da medula óssea, que pode ser isolada ou geral.
C. **Infiltração da medula óssea** devida a leucemia neonatal, neuroblastoma congênito ou doença de depósito.

V. TROMBOCITOPENIA ASSOCIADA A ERITROBLASTOSE FETAL. O mecanismo pode envolver aprisionamento das plaquetas no fígado e baço, anoxia com coagulação intravascular secundária ou anticorpos antiplaquetários associados.

VI. TROMBOCITOPENIA APÓS EXSANGUINEOTRANSFUSÃO OU OUTRA TRANSFUSÃO. O sangue coletado há mais de 24 horas possui poucas plaquetas viáveis.

VII. O TRATAMENTO DE UM FETO DE ALTO RISCO requer a coordenação de obstetras intervencionistas, laboratório de referência e serviços abrangentes de banco de sangue. Pode-se encontrar uma revisão dos problemas plaquetários no recém-nascido na referência (4).

Referências

1. Burrows RF. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993; 329:1463.
2. Pao M, Karlowicz M, Kickler T, et al. Importance of platelet serologic testing for defining the cause of neonatal thrombocytopenia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13:71.
3. DeCarolis S, Noia G, DeSantis M, et al. Immune thrombocytopenic purpura and percutaneous umbilical blood sampling: An open question. *Fetal Diagn Ther* 1993; 8:154.
4. BeardsleyDS. Platelet abnormalities in infancy and childhood. In:Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
5. Andrew M, Vegh P, Caco C, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *Pediatrics* 1993; 123:285.
6. Schnell M, McFarland JG, Besa EC, et al. Serologic investigation of 295 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia [Abstract]. *Transfusion* 1994; 34 (Suppl 16):64.

7. Kaplan C, Morel-Kopp MC, Clemenceau S, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Current trends in diagnosis and therapy. *Transfus Med* 1992; 2:265.
8. Bussel JB, Kaplan C, McFarland J, et al. Recommendations for the evaluation and treatment of neonatal autoimmune and alloimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1991; 65:631.
9. Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, Von dem Borne AEGK, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy: A randomized trial on the effect of antenatal low dose corticosteroids on neonatal platelet counts. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:893.
10. Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, et al. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997; 337:23.
11. Burrows RF, Kelton JG. Prenatal thrombocytopenia. *Clin Perinatol* 1995; 22:779.
12. Blanchette VS, Chen L, de Friedberg ZS, et al. Alloimmunization to the P1A1 platelet antigen: Results of a prospective study. *Br J Haematol* 1990; 74:209.
13. Menell JS, Bussel JB, Gianopoulas JG, et al. Antenatal management of the thrombocytopenias. *Clin Perinatol* 1994; 21:591.
14. McFarland JG, Aster RH, Bussel JB, et al. Prenatal diagnosis of neonatal alloimmune thrombocytopenia using allele-specific oligonucleotide probes. *Blood* 1991; 78:2276.
15. KarpatkinM. Platelet counts in infants of women with autoimmune thrombocytopenia: Effect of steroid administration to the mother. *N Engl J Med* 1981; 305:936.
16. Amato M, Pasquier S, Besa EC, et al. Treatment of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 1985;107:650.
17. Kickler TS. Elevated platelet-associated IgG in PLA1-negative mothers following sensitization to the PLA-1 antigen during pregnancy. *Vox Sang* 1992; 63:210.
18. Cines DB, McKenzie SE, Siegel DL, et al. Immune thrombocytopenia Purpura. *N Engl J Med* 2002; 13:995.
19. Schmidt BK. Coagulation screening in high risk neonates: A prospective cohort study. *Arch Dis Child* 1992; 67:1196.
20. Hohlfeld P, Forestier F, Kaplan C, et al. Fetal thrombocytopenia: A retrospective survey of 5194 fetal blood samplings. *Blood* 1994; 84:1851.
21. Tchernia G, Morel-Kopp MC, Yvart J, et al. Neonatal thrombocytopenia and hidden maternal autoimmunity. *Br J Haematol* 1993; 84:457.
22. Warkentin TE, Keltan JG. Platelet lifecycle: Quantitative disorders. In: Handen RI, Lux SE, Stossel TP, eds. *Blood principles and practice of hematology*, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

26E HEMODERIVADOS UTILIZADOS NO RECÉM-NASCIDO

Steven R. Sloan

I. TRANSFUSÕES DE SANGUE TOTAL E COMPONENTES DO SANGUE

A. Princípios gerais. Os componentes sanguíneos consistem em concentrado de hemácias, plaquetas, plasma congelado, plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitado e granulócitos (1). Ademais, a imunoglobulina intravenosa (IGIV) é purificada a partir do sangue. Em alguns casos especiais, pode-se utilizar sangue total, geralmente na forma de sangue total reconstituído. Na maioria dos casos, contudo, os componentes sanguíneos são preferíveis porque cada componente possui condições de armazenamento ideais e o tratamento com componentes maximiza a utilização das doações de sangue.

B. Efeitos colaterais

1. **Doenças infecciosas.** Várias doenças infecciosas são transmissíveis por transfusão sanguínea. O vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B (HBV), o vírus da hepatite C (HCV), a sífilis, o vírus linfotrópico T humano (HTLV) I/II e o vírus do oeste do Nilo (WNV) são incluídos na triagem por meio de questionários da história patológica pregressa e exames laboratoriais, mas novos patógenos podem entrar no suprimento sanguíneo. O risco de adquirir uma doença infecciosa transmissível por transfusão é baixo demais para ser medido com precisão, mas os valores foram calculados e são mostrados no Quadro 26E.1 (2–4).

QUADRO 26E.1 Riscos Atuais das Doenças Infecciosas por Transfusão Sanguínea

Patógeno	Risco por unidade
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)	1 em 1.800.000
Vírus da hepatite C (HCV)	1 em 1.600.000
Vírus da hepatite A	1 em 1.000.000
Vírus da hepatite B (HBV)	1 em 220.000
Vírus do oeste do Nilo (WNV)	1 em 350.000
Vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV)	1 em 3.000.000
Parvovírus B19	1 em 10.000

O citomegalovírus (CMV) também é transmissível pelo sangue, mas isso é raro se o sangue for submetido a leucorredução e/ou seu teste para anticorpos anti-CMV for negativo (5). Outras doenças sabidamente capazes de serem transmitidas por transfusões sanguíneas incluem malária, babesiose e doença de Chagas. Estudos com animais sugerem que a doença de Creutzfeldt-Jakob variante (DCJv) é transmissível por transfusão sanguínea, e descreveram-se alguns casos prováveis de DCJv transmitida por transfusão em seres humanos (6,7).

C. Considerações especiais. O sangue total, as plaquetas e o concentrado de hemácias podem ser leucorreduzidos por filtração ou irradiados a fim de diminuir a incidência de complicações específicas.

1. Leucorredução. Os filtros de leucorredução removem 99,9% dos leucócitos presentes nos concentrados de hemácias e nas unidades plaquetárias. Ademais, a maioria das unidades plaquetárias coletadas por aférese está leucorreduzida mesmo sem filtração adicional. Os benefícios da leucorredução incluem (8):

a. Menor imunização contra antígenos nos leucócitos, como aqueles do sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA).

b. Menor taxa de reações transfusionais febris.

c. Diminuição de um possível (e controverso) efeito imunomodulador das transfusões sanguíneas.

d. Redução da taxa de transmissão de CMV.

Embora as três primeiras indicações não sejam essenciais para neonatos, os neonatos freqüentemente recebem hemoderivados leucorreduzidos para reduzir a transmissão do CMV.

2. Irradiação. A irradiação previne a doença do enxerto-*versus*-hospedeiro associada a transfusão (DEVH-AT) desencadeada por leucócitos transfundidos nos componentes sanguíneos celulares. Dentre os pacientes sob risco estão os recém-nascidos prematuros e as crianças com certas imunodeficiências congênitas. Para prevenir essa conseqüência fatal da transfusão, todos os concentrados de hemácias, unidades de plaquetas e granulócitos são irradiados no Children's Hospital, Boston, a menos que a necessidade de sangue seja urgente.

Algumas pessoas doam sangue para pacientes específicos, constituindo o que se chama comumente de *sangue dirigido ou designado.* As doações dirigidas mostram um pequeno aumento da taxa de transmissão de doenças infecciosas. A diferença é mínima e muitos pais desejam doar sangue a seus filhos. A transfusão de hemácias ou plaquetas paternas é contra-indicada se o plasma do recém-nascido contiver anticorpos dirigidos contra antígenos expressos nos eritrócitos ou plaquetas paternos, respectivamente. Se um parente doar componentes do sangue, o sangue deve ser irradiado, pois encerra risco aumentado de DEVH-AT se os doadores forem parentes em primeiro grau do paciente.

II. CONCENTRADO DE HEMÁCIAS

A. Princípios gerais

1. Mecanismo. Os eritrócitos oferecem capacidade de transporte de oxigênio aos pacientes cujo sangue carece de capacidade de transporte de oxigênio suficiente devido a anemia, hemorragia ou hemoglobinopatia. A realização de transfusão para hemoglobinopatias é incomum no período neonatal, quando a maioria dos pacientes tem quantidades significativas de hemoglobina fetal.

Dispõe-se de diversos tipos de concentrados de hemácias, que variam quanto aos conservantes contidos. Os aditivos químicos retardam a lesão por armazenamento dos eritrócitos, permitindo armazenamento por períodos mais longos. Os tipos de concentrados atualmente disponíveis nos Estados Unidos são os seguintes:

a. Unidades com solução anticoagulante-conservante. Essas unidades contêm aproximadamente 250 mL de concentrado de hemácias. O hematócrito médio dessas unidades é 70 a 80%. Além disso, elas contêm 62 mg de sódio, 222 mg de citrato e 46 mg de fosfato. Três tipos de unidades estão aprovadas para uso nos Estados Unidos, a saber:

QUADRO 26E.2 Conteúdo das Unidades de Hemácias de Solução Aditiva

Conteúdo (mg)	SA-1	SA-3	SA-5
Glicose	2.973	2.645	1.673
Sódio	962	406	407
Citrato	222	711	222
Fosfato	46	233	46
Adenina	27	30	30
Manitol	750	0	525

SA = solução aditiva.

i. **CPD.** Contém 773 mg de glicose e tem prazo de validade de 21 dias.
ii. **CP2D.** Contém 1.546 mg de glicose e seu prazo de validade é de 21 dias.
iii. **CPDA-1.** Contém 965 mg de glicose e 8,2 mg de adenina, com prazo de validade de 35 dias. É a mais utilizada das unidades com solução anticoagulante-conservante.

b. **Unidades de solução aditiva.** A maioria dos concentrados de hemácias utilizados nos Estados Unidos é de unidades com solução aditiva. Três soluções aditivas estão aprovadas para uso nos Estados Unidos. Cada uma dessas unidades contém aproximadamente 350 mL, hematócrito médio de 50 a 60% e prazo de validade de 42 dias. O Quadro 26E.2 mostra o conteúdo das unidades (9). Para transfusões simples de 5 a 20 mL/kg, podem-se usar unidades de solução aditiva.

2. **Alterações nos eritrócitos durante o armazenamento**

a. O pH diminui de 7,4 a 7,55 para 6,5 a 6,6 no vencimento da validade.

b. O potássio é liberado pelas hemácias. A concentração plasmática de K+ inicial é de cerca de 4,2 mM, mas aumenta para 78,5 mM nas unidades CPDA-1 no 35º dia, e 45 a 50 mM nas unidades de solução aditiva no 42º dia. As unidades CPDA-1 contêm aproximadamente um terço do volume plasmático como solução aditiva; portanto, a quantidade total de potássio extracelular é semelhante em todas as unidades com o mesmo tempo de coleta.

c. Os níveis de 2,3-difosfoglicerol (2,3-DPG) caem rapidamente durante as primeiras 2 semanas de armazenamento. Isso aumenta a afinidade da hemoglobina por oxigênio e reduz sua eficiência no transporte de oxigênio para os tecidos. Os níveis de 2,3-DPG se recompõem dentro de várias horas após a transfusão.

3. **Toxicidade.** Embora haja preocupações teóricas de que o manitol poderia causar diurese rápida e a adenina poderia ser nefrotóxica no recém-nascido prematuro, relatos de casos e séries de casos não detectaram nenhum risco associado às unidades de solução aditiva. Portanto, alguns hospitais transfundem unidades de solução aditiva aos neonatos. Em geral, preferimos utilizar unidades sem solução aditiva ou unidades de solução aditiva lavadas em transfusões maiores, como as exsanguineotransfusões ou transfusões durante procedimentos cirúrgicos com perda sanguínea substancial em neonatos pequenos.

B. **Indicações/contra-indicações.** As indicações das transfusões e os tipos de transfusões já foram descritos neste capítulo (veja o Cap. 26A).

C. **Dose e administração.** A dose habitual é 5 a 15 mL/kg, transfundida à taxa de aproximadamente 5 mL/kg/hora. Pode ser ajustada de acordo com a intensidade da anemia e/ou a capacidade do paciente de tolerar aumentos do volume intravascular.

D. **Efeitos colaterais**

1. **Reações transfusionais agudas**

a. **Reações transfusionais hemolíticas agudas.** Em geral, decorrem de incompatibilidade das hemácias do doador com anticorpos no plasma do paciente. Os anticorpos geralmente responsáveis pelas reações transfusionais hemolíticas agudas são isoemaglutininas (anti-A, anti-B). Tais reações são raras em neonatos porque eles não produzem isoemaglutininas até 4 a 6 meses de idade. Contudo, as isoemaglutininas maternas podem estar presentes na circulação neonatal.

i. **Sintomas.** Os sintomas possíveis incluem hipotensão, febre, taquicardia, dor no local de infusão e hematúria.
ii. **Tratamento.** Administre líquidos e furosemida para proteger os rins. Se necessário, trate a hipotensão com agentes pressóricos. Pode haver necessidade de transfundir concentrado de hemácias compatíveis.

b. **Reações transfusionais alérgicas.** São incomuns em recém-nascidos. As reações alérgicas advêm de anticorpos no plasma do paciente que reagem com proteínas no plasma do doador.

i. **Sintomas.** As reações alérgicas leves caracterizam-se por urticária e possivelmente sibilância. As reações mais graves podem apresentar-se como anafilaxia.

ii. **Tratamento.** Essas reações são tratáveis com anti-histamínicos, broncodilatadores e corticosteróides, se necessário. Em geral, são específicas de determinados doadores. Se forem sérias ou recorrerem, as hemácias e plaquetas podem ser lavadas.

c. **Sobrecarga de volume.** Os componentes sangüíneos possuem alta pressão oncótica, e uma infusão rápida pode expandir o volume intravascular excessivamente, às vezes com deterioração abrupta dos sinais vitais.

d. **Hipocalcemia.** A infusão rápida de hemoderivados, especialmente PFC, pode causar hipocalcemia transitória, que costuma manifestar-se como hipotensão.

e. **Hipotermia.** Sangue frio pode causar hipotermia. A transfusão através de aquecedores de sangue previne esse problema.

f. **Lesão pulmonar aguda associada a transfusão (LPAAT).** Muitas vezes origina-se de anticorpos no plasma do doador que reagem com antígenos de histocompatibilidade (HLA) do paciente. Tais reações apresentam-se com comprometimento respiratório e sua ocorrência é mais provável com hemoderivados contendo quantidades significativas de plasma, como as unidades de plaquetas ou PFC.

g. **Hipercalemia.** O extravasamento de potássio não é significativo em transfusões simples de 5 a 20 mL/kg. Contudo, a hipercalemia pode ser importante em transfusões volumosas, como exsanguineotransfusões ou transfusões durante uma grande cirurgia. O extravasamento é maior no sangue total. Idealmente, concentrados de hemácias mais frescos são fornecidos nessas transfusões. No Children's Hospital de Boston, transfundem-se concentrados de hemácias coletados há < 14 dias para crianças menores de 1 ano submetidas a cirurgia. Se não houver concentrado de hemácias fresco, a lavagem do sangue remove temporariamente o potássio plasmático.

h. As **reações transfusionais não-hemolíticas febris** geralmente decorrem de citocinas liberadas dos leucócitos na unidade do doador. São menos freqüentes se a unidade for leucorreduzida.

i. **Contaminação bacteriana** pode ocorrer, mas é relativamente rara nas transfusões de hemácias.

j. **Doença do enxerto-*versus*-hospedeiro associada a transfusão (DEVH-AT).** Os linfócitos de componentes sangüíneos do doador podem montar uma resposta imune contra o paciente. Os pacientes estão sob risco se forem incapazes de construir respostas imunes contra os linfócitos transfundidos. Tais pacientes incluem neonatos prematuros, aqueles com imunodeficiências congênitas e pacientes que compartilham tipos de HLA com doadores de sangue, como freqüentemente ocorre quando pessoas doam sangue para indivíduos específicos. Isso é prevenido por irradiação. Os filtros de leucorredução não removem uma quantidade de linfócitos suficiente para prevenir a DEVH-AT.

E. **Considerações especiais.** As exposições a doadores podem ser minoradas reservando-se uma unidade de concentrado de hemácias para um recém-nascido na sua primeira transfusão, e administração de alíquotas daquela unidade a cada transfusão subseqüente (10). Essa medida é proveitosa para neonatos prematuros que precisarão de múltiplas transfusões simples devido a anemia da prematuridade.

III. PFC, PLASMA DESCONGELADO

A. **Princípios gerais.** Os dois produtos de plasma congelado que são mais freqüentemente utilizados são o PFC e plasma descongelado. Ambos os componentes são usados para fornecer todos os fatores da coagulação. O conteúdo é o seguinte:

1. Cada componente possui aproximadamente 1 unidade/mL de cada fator da coagulação, exceto o plasma descongelado, que pode ter dois terços dos níveis de fatores instáveis (V e VIII).
2. Sódio, 160 a 170 mEq/L, e potássio, 3,5 a 5,5 mEq/L.
3. Todas as proteínas plasmáticas, incluindo albumina e anticorpos.
4. Citrato de sódio, 1.440 g.

B. **Indicações.** O PFC e o plasma congelado são indicados para corrigir coagulopatias devidas a deficiências de fatores. Embora o plasma contenha proteínas e albumina, esses componentes não são indicados para a expansão do volume intravascular ou para a reposição de anticorpos, uma vez que outros hemoderivados são mais seguros e melhores para essas indicações.

C. **Dose e administração.** Uma dose de 10 a 20 mL/kg geralmente é adequada, e pode ser necessário repeti-la a cada 8 a 12 horas, de acordo com a situação clínica.

D. **Efeitos colaterais.** Os efeitos colaterais das hemácias também podem ocorrer nas transfusões de plasma, com alguns riscos diferentes em comparação com as transfusões de eritrócitos:

1. Não ocorre hipercalemia.
2. LPAAT é mais provável, pois transfunde-se mais plasma contendo anticorpos.
3. Reações hemolíticas agudas envolvendo hemólise de hemácias transfundidas são muito improváveis. Contudo, se o plasma contiver anticorpos incompatíveis (p. ex., plasma do grupo O transfundido a paciente do grupo A), uma reação hemolítica aguda pode ocorrer raramente. Por essa razão, o plasma transfundido deve ser compatível com o grupo sangüíneo do paciente.
4. **Hipocalcemia induzida por citrato** é um risco nas infusões de plasma. É improvável que a quantidade de citrato cause hipocalcemia transitória na maioria das situações, mas isso pode acontecer nas infusões rápidas de grandes volumes de PFC.

IV. PLAQUETAS (veja o Cap. 26D)

A. Princípios gerais. As plaquetas podem ser preparadas a partir de doações de sangue total ou coletadas por aférese. Se forem coletadas por aférese, obtém-se uma alíquota para transfusão neonatal. Com freqüência, apenas parte de uma unidade de plaquetas derivadas de sangue total é transfundida a recém-nascidos, mas não acreditamos que valha a pena dividir em alíquotas as plaquetas derivadas de sangue total.

1. **Conteúdo.** Cada unidade de plaquetas derivadas de sangue total contém pelo menos 5×10^{10} plaquetas em 50 mL de plasma anticoagulado, incluindo proteínas e eletrólitos. Como as plaquetas são armazenadas à temperatura ambiente por até 5 dias, pode haver baixos níveis dos fatores da coagulação instáveis, V e VIII.

B. Indicações. Não existem estudos bons, mas os pacientes na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) sob risco mais alto de hemorragia intracraniana provavelmente devem ser mantidos com contagem plaquetária de 50.000 a 100.000/mm^3. Veja informações adicionais no Cap. 26D.

C. Dose e administração. (Um décimo de uma unidade plaquetária derivada de sangue total)/kg deve **elevar** a contagem plaquetária em 30.000/mm^3. Isso corresponde a aproximadamente 5 mL/kg.

D. Efeitos colaterais. Os efeitos colaterais das transfusões de PFC também podem ocorrer nas transfusões de plaquetas. Além disso, os seguintes problemas podem ocorrer:

1. As plaquetas são mais propensas a contaminação com bactérias, causando reações sépticas, uma vez que elas são armazenadas à temperatura ambiente. Por essa razão, muitos bancos de sangue verificam se as unidades de plaquetas sofreram contaminação bacteriana.
2. Questões administrativas podem limitar a capacidade de compatibilizar os tipos ABO das plaquetas e dos pacientes. O plasma ABO-incompatível em uma unidade plaquetária pode causar, raramente, reação transfusional hemolítica. Por essa razão, o Children's Hospital de Boston concentra as plaquetas do grupo O ou B que serão transfundidas a pacientes do grupo A.

E. Considerações especiais. As plaquetas podem ser **concentradas** por centrifugação, resultando em um volume de 15 a 20 mL. O processo pode danificar as plaquetas.

V. GRANULÓCITOS

A. Indicações. As transfusões de granulócitos são um tratamento controverso que pode beneficiar pacientes com neutropenia grave ou neutrófilos disfuncionantes e infecção bacteriana ou fúngica refratária à terapia antimicrobiana. A maioria das transfusões de granulócitos é fornecida a pacientes que estão neutropênicos devido a transplante de células progenitoras hematopoéticas. Contudo, neonatos com septicemia e doença granulomatosa crônica também podem se beneficiar das transfusões de granulócitos. As transfusões de granulócitos só podem ser usadas como medida temporária, até que o paciente comece a produzir neutrófilos ou outro tratamento curativo seja instituído.

B. Dose e administração. A dose é de 10 a 15 mL/kg. Pode ser necessário repeti-la a cada 12 a 24 horas.

C. Efeitos colaterais. Além de todos os efeitos adversos em potencial associados às transfusões de hemácias, as transfusões de granulócitos podem causar sintomas pulmonares e devem ser administradas lentamente a fim de minorar as chances de reações graves. Ademais, os granulócitos podem transmitir o CMV. Portanto, os doadores devem ser sorologicamente negativos para o CMV se o paciente estiver sob risco de doença devida ao CMV.

D. Considerações especiais. As coletas de granulócitos devem ser especialmente programadas de modo que os granulócitos sejam transfundidos tão logo possível e no máximo 24 horas após a coleta.

VI. SANGUE TOTAL

A. Princípios gerais. O sangue total contém eritrócitos e plasma com fatores da coagulação. Poucas unidades são armazenadas como sangue total. Pode-se reconstituir o sangue total a partir de concentrado de hemácias e PFC.

B. Indicações. Exsanguineotransfusões. Ademais, o sangue total pode ser usado como substituto dos componentes sanguíneos na preparação de circuitos para a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) ou circulação extracorpórea, mas isso pode gerar aumento da retenção hídrica e tempos de recuperação pós-operatória mais longos (11). O sangue total pode ser útil aos neonatos imediatamente após a desconexão do circuito de circulação extracorpórea durante cirurgia cardíaca (12).

C. Efeitos colaterais. Todos os efeitos adversos dos componentes sanguíneos individuais podem ocorrer com o sangue total.

D. Considerações especiais. O sangue total deve ser transfundido enquanto for relativamente fresco, pois é armazenado a 1 a 6°C e os fatores da coagulação se decompõem a essa temperatura. Quando utilizado após circulação extracorpórea, o sangue total não deve ter sido coletado há mais de 2 a 3 dias. Nas demais situações, a coleta do sangue total deve ter ocorrido há, no máximo, 5 a 7 dias.

As plaquetas no sangue total são eliminadas rapidamente após a transfusão, e o sangue total reconstituído carece de quantidades significativas de plaquetas.

VII. IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IGIV)

A. Princípios gerais. A IGIV é uma solução purificada concentrada de imunoglobulinas com estabilizadores como sacarose. A maioria dos produtos contém > 90% de imunoglobulina G (IgG), com pequenas quantidades de imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina A (IgA). Existem diversos produtos comerciais de IGIV.

B. Indicações. A IGIV exerce um efeito imunossupressor que é útil aos distúrbios aloimunes, como a trombocitopenia aloimune neonatal e possivelmente anemia hemolítica aloimune. Esses dois distúrbios decorrem de anticorpos maternos contra antígenos nas células neonatais (13,14) (veja os Caps. 18 e 26C).

A IGIV também pode ser usada para repor imunoglobulinas nos pacientes que estão deficientes em imunoglobulinas, como ocorre em algumas síndromes de imunodeficiência congênita.

Alguns estudos tentaram determinar se a IGIV é útil como profilaxia ou tratamento da sepse neonatal. Os resultados desses estudos são variáveis, e não existem evidências suficientes para justificar o uso rotineiro de IGIV na sepse geral (15).

1. **Imunoglobulinas hiperimunes.** Dispõe-se de imunoglobulinas contra doenças específicas em altos títulos para vários agentes infecciosos, incluindo o vírus varicela-zoster e o vírus sincicial respiratório (16,17). As imunoglobulinas hiperimunes podem ser úteis para recém-nascidos sob alto risco dessas infecções.

C. Dose e administração. A IGIV (inespecífica para doenças) geralmente é fornecida na dose de 500 a 900 mg/kg. As doses das imunoglobulinas contra doenças específicas devem seguir as recomendações do fabricante.

D. Efeitos colaterais. As complicações raras incluem taquicardia ou hipertensão transitória. Em virtude dos processos de purificação, a IGIV atualmente em uso apresenta risco muito baixo de transmitir doenças infecciosas.

Referências

1. Technical Manual Program Unit. *Technical manual*, 15th ed. Bethesda: AABB, 2005.
2. Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. *JAMA* 2003; 289(8):959–962.
3. Dodd RY, Notari EP IV, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 2002; 42(8):975–979.
4. Petersen LR, Epstein JS. Problem solved? West Nile virus and transfusion safety. *N Engl J Med* 2005; 353(5): 516–517.
5. Vamvakas EC. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2005; 19(3):181–199.
6. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363(9407):417–421.
7. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, et al. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 364(9433):527–529.
8. Dzik WH. Leukoreduction of blood components. *Curr Opin Hematol* 2002; 9(6):521–526.
9. Luban NL, Strauss RG, Hume HA. Commentary on the safety of red cells preserved in extended-storage media for neonatal transfusions. *Transfusion* 1991; 31(3):229–235.
10. Strauss RG, Burmeister LF, Johnson K, et al. AS-1 red cells for neonatal transfusions: A randomized trial assessing donor exposure and safety. *Transfusion* 1996; 36(10):873–878.
11. Mou SS, Giroir BP, Molitor-Krisch EA, et al. Fresh whole blood versus reconstituted blood for pump priming in heart surgery in infants. *N Engl J Med* 2004; 351(16):1635–1644.
12. Manno CS, Hedberg KW, Kim HC, et al. Comparison of the hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood, and components after open heart surgery in children. *Blood* 1991; 77(5):930–936.
13. Kaplan C. Immune thrombocytopenia in the foetus and the newborn: diagnosis and therapy. *Transfus Clin Biol* 2001; 8:3, 311–314.
14. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Libr* 2002; (3):CD003313.
15. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Libr* 2000; (2):CD001239.
16. Atkins JT, Karimi P, Morris BH, et al. Prophylaxis for respiratory syncytial virus with respiratory syncytial virus-immunoglobulin intravenous among preterm infants of thirty-two weeks gestation and less: reduction in incidence, severity of illness and cost. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:2, 138–143.
17. Huang YC, Tzou-Yien L, Yi-Jane L, et al. Prophylaxis of intravenous immunoglobulin and acyclovir in perinatal varicella. *Eur J Pediatr* 2001; 160(2):91–94.

26F TROMBOSE NEONATAL

Munish Gupta

I. FISIOLOGIA

A. Fisiologia da trombose

1. A **trombina** é a principal proteína pró-coagulante, convertendo fibrinogênio em coágulo de fibrina. As vias intrínseca e extrínseca da cascata de coagulação resultam na formação de trombina ativa a partir da protrombina.
2. Os **inibidores da coagulação** incluem a antitrombina, co-fator I da heparina, proteína C, proteína S e inibidor da via do fator tecidual (TFPI). A atividade de antitrombina é potencializada pela heparina.
3. A **plasmina** é a principal enzima fibrinolítica, degradando a fibrina em uma reação que gera produtos de degradação da fibrina e D-dímeros. A plasmina é formada a partir do plasminogênio por numerosas enzimas, das quais a mais importante é o ativador tecidual de plasminogênio (tPA).
4. Em neonatos, os fatores que contribuem para a formação de trombo podem afetar o fluxo sanguíneo, a composição do sangue (levando a hipercoagulabilidade) e a integridade endotelial vascular.

B. Características fisiológicas singulares da hemostasia em recém-nascidos

1. *In utero*, as proteínas da coagulação são sintetizadas pelo feto e não atravessam a placenta.
2. As vias trombogênica e fibrinolítica estão alteradas no recém-nascido em comparação com a criança maior e o adulto, resultando em maior vulnerabilidade a hemorragia e trombose patológica. Contudo, sob condições fisiológicas normais, o sistema hemostático em neonatos prematuros e a termo está em equilíbrio, e os bebês sadios não demonstram clinicamente tendências de hipercoagulabilidade ou hemorragia.
3. As concentrações da maioria das proteínas pró-coagulantes estão reduzidas em neonatos em comparação com os níveis em adultos, porém os níveis de fibrinogênio são normais ou até mesmo elevados. Em comparação com adultos, os neonatos possuem menor capacidade de gerar trombina, e os valores do tempo de protrombina (TAP) e do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTP) estão prolongados.
4. As concentrações da maioria das proteínas antitrombóticas e fibrinolíticas também estão reduzidas, incluindo proteína C, proteína S, plasminogênio e antitrombina. A inibição da trombina pela plasmina está diminuída em comparação com o plasma adulto.
5. A contagem e duração das plaquetas parecem ser semelhantes às de adultos. O tempo de sangramento, uma medida geral da função plaquetária, e a interação com o endotélio vascular são mais breves em neonatos do que em adultos, sugerindo aderência e agregação plaquetárias mais rápidas.

II. EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A. Epidemiologia

1. A trombose ocorre com maior freqüência no período neonatal do que em qualquer outra idade na infância.
2. A presença de um **cateter vascular permanente** é o maior fator de risco para trombose arterial ou venosa. Os cateteres permanentes são responsáveis por > 80% das complicações trombóticas venosas e por 90% das arteriais.
3. Estudos de necropsias mostraram que 20 a 65% dos neonatos que morrem com um cateter venoso umbilical (CVU) instalado apresentam trombose associada ao cateter. A venografia sugere a presença de trombos assintomáticos em 30% dos recém-nascidos com CVU.
4. **O cateterismo da artéria umbilical (CAU) parece resultar em obstrução vascular sintomática clinicamente intensa, exigindo intervenção, em cerca de 1% dos pacientes.** Trombos assintomáticos associados ao cateter foram encontrados em 3 a 59% dos casos por necropsia e 10 a 90% dos casos por angiografia.
5. Outros fatores de risco incluem infecção, viscosidade sanguínea elevada, policitemia, desidratação, hipoxia, hipotensão, diabetes materno e crescimento intra-uterino restrito (CIUR).
6. Os neonatos submetidos a cirurgia envolvendo o sistema vascular, incluindo o reparo de cardiopatia congênita, correm risco mais alto de complicações trombóticas. Cateterismos diagnósticos ou intervencionistas também elevam o risco de trombose.
7. A **trombose venosa renal (TVR)** é o tipo mais comum de trombose patológica não relacionada com cateter.
8. Cadastros do Canadá, da Alemanha e da Holanda descreveram séries de casos de trombose neonatal.
   a. A incidência de trombose clinicamente significativa foi estimada em 2,4 por 1.000 internações nas unidades de terapia intensiva neonatal no Canadá, 5,1 por 100.000 nascidos vivos na Alemanha e 14,5 por 10.000 neonatos de 0 a 28 dias de vida na Holanda.

b. Duas séries examinaram as tromboses venosas e arteriais. Dentre todos os eventos trombóticos, as percentagens de TVR, trombose de outra veia e trombose arterial foram 44%, 32% e 24%, respectivamente, em uma série, e 22%, 40% e 34% na outra.

c. Excluindo-se os casos de TVR, 89% e 94% das tromboses venosas foram observadas em associação a cateteres centrais permanentes em dois dos estudos.

d. Outros fatores de risco comumente identificados incluíram sepse, asfixia perinatal, cardiopatia congênita e desidratação.

e. A mortalidade foi incomum mas presente, e em geral restringiu-se a neonatos muito prematuros ou àqueles com grandes trombos arteriais ou intracardíacos.

B. Trombofilias hereditárias

1. As **trombofilias hereditárias** caracterizam-se por história familiar positiva, idade de início precoce, doença recorrente e localizações incomuns ou múltiplas de eventos tromboembólicos. Estima-se que um fator de risco genético possa ser identificado em cerca de 70% dos pacientes com trombofilia.

2. As trombofilias hereditárias importantes incluem:

a. **Deficiências de proteína C, proteína S e antitrombina**, que parecem produzir o maior aumento do risco relativo de doença tromboembólica, mas são relativamente raras.

b. **Resistência à proteína C ativada, incluindo a mutação G1691A do fator V de Leiden, e a mutação G20210A da protrombina**, que têm alta incidência, particularmente em certas populações, mas parecem acarretar baixo risco de trombose em neonatos.

c. **Hiper-homocisteinemia, níveis de lipoproteína (a) aumentados e polimorfismo C677T homozigótico no gene da metileno-tetraidrofolato redutase (MTHFR),** que são relativamente comuns, mas sua importância na trombose neonatal ainda é mal compreendida.

d. Níveis elevados de VIIIC e fibrinogênio estiveram associados à trombose neonatal.

3. Identificaram-se múltiplos outros defeitos nas vias anticoagulante, fibrinolítica e antifibrinolítica, incluindo anormalidades na trombomodulina, inibidor da via do fator tecidual (TFPI), fibrinogênio, plasminogênio, tPA e inibidores do ativador de plasminogênio. A freqüência e a importância desses defeitos na trombose neonatal são desconhecidas.

4. A incidência de trombose em pacientes heterozigóticos para a maioria das trombofilias hereditárias é baixa; entretanto, evidências crescentes sugerem que a presença de um segundo fator de risco aumenta sobremodo o risco de trombose. Esse segundo fator de risco pode ser uma doença ou estado clínico adquirido, ou outro defeito hereditário. Os pacientes com defeitos únicos para distúrbios protrombóticos hereditários raramente os apresentam no período neonatal, a menos que surja outro processo ou evento patológico.

5. Os pacientes que são homozigóticos para um único defeito ou heterozigotos duplos para diferentes defeitos podem apresentar-se no período neonatal, muitas vezes com doença significativa devida a trombose. A apresentação clássica dos distúrbios protrombóticos homozigóticos é a **púrpura fulminante** na deficiência homozigótica de proteína C ou S, a qual se manifesta dentro de horas ou dias de vida, freqüentemente com evidências de lesão cerebral *in utero*.

6. No total, a importância das trombofilias hereditárias como fatores de risco independentes para trombose neonatal ainda está indeterminada. Parece que o risco absoluto de trombose no período neonatal em todos os pacientes com trombofilia hereditária (não-homozigótica) é muito baixo; contudo, entre neonatos com doença trombótica, a incidência de trombofilia hereditária parece ser substancialmente mais alta em comparação com a incidência na população geral.

C. Trombofilias adquiridas

1. Os recém-nascidos podem adquirir deficiências significativas de fatores da coagulação em virtude da transferência placentária de anticorpos antifosfolipídios maternos, incluindo o anticoagulante lúpico e o anticorpo anticardiolipina.

2. Tais neonatos podem apresentar-se com trombose significativa, incluindo púrpura fulminante.

III. DISTÚRBIOS CLÍNICOS ESPECÍFICOS

A. Distúrbios tromboembólicos venosos

1. Considerações gerais

a. A maioria das tromboses venosas decorre de **cateteres venosos centrais**. A trombose venosa espontânea (isto é, não relacionada com cateter) pode ocorrer nas veias renais, veias supra-renais, veia cava inferior, veia porta, veias hepáticas e sistema venoso cerebral.

b. Trombos venosos espontâneos geralmente ocorrem na presença de outro fator de risco. Menos de 1% dos eventos tromboembólicos venosos significativos em neonatos são idiopáticos.

c. A trombose do **sistema sinovenoso do cérebro** é uma causa importante de infarto cerebral neonatal.

d. As complicações a curto prazo da trombose associada a cateter venoso incluem perda de acesso, embolia pulmonar, síndrome da veia cava superior e disfunção de órgãos específicos.

e. É provável que a freqüência de embolia pulmonar em neonatos enfermos seja subestimada, pois os sinais e sintomas são semelhantes a inúmeras outras doenças pulmonares comuns.

f. As complicações a longo prazo da trombose venosa são pouco compreendidas. As séries iniciais sugerem que a trombose da veia cava inferior, se extensa, está associada a freqüência elevada de obstrução parcial persistente e sintomas como edema nas pernas, dor abdominal, tromboflebite nos membros inferiores, veias varicosas e úlceras de perna.

2. **Trombose venosa significativa — sinais e sintomas**
   a. O sinal inicial de trombose relacionada com cateter geralmente é dificuldade em infundir soluções ou realizar coletas através do cateter.
   b. Os sinais de obstrução venosa incluem tumefação dos membros, possivelmente incluindo a cabeça e o pescoço, e distensão das veias superficiais.
   c. O início de **trombocitopenia** na presença de um cateter venoso central (CVC) também levanta a suspeita de trombose.
3. **Trombose venosa significativa — diagnóstico**
   a. **Ultra-sonografia.** A ultra-sonografia é diagnóstica na maioria dos casos de trombose venosa significativa. Porém, em neonatos menores ou nos estados de baixo fluxo, o ultra-som pode não fornecer informações suficientes acerca do tamanho do trombo, e dados recentes sugerem uma taxa significativa de falso-negativos no diagnóstico ultra-sonográfico.
   b. **Exames com contraste.** Um exame radiográfico do cateter pode ser útil ao diagnóstico de trombose associada a cateter. Venografia através de vasos periféricos pode ser necessária ao diagnóstico de trombose proximal à ponta do cateter, trombose espontânea na parte superior do corpo e trombose não detectada por outros métodos (veja IV).
4. **Prevenção da trombose venosa associada a cateter**
   a. Acrescenta-se heparina, 0,5 unidade/mL, a todas as infusões (desde que haja compatibilidade) através de CVC.
   b. Os CVC devem ser removidos tão logo seja clinicamente exeqüível, e não devem permanecer por mais de 10 a 14 dias. Nossa conduta habitual é instalar um cateter central inserido perifericamente (PICC) caso se preveja a necessidade de acesso central por > 7 dias.
5. **Manejo da trombose venosa significativa**
   a. **CVC não funcionante**
      i. Se não for mais possível infundir líquido facilmente através do cateter, remova-o, a menos que o CVC seja absolutamente necessário.
      ii. Caso acredite-se que um acesso central contínuo através do cateter será clinicamente necessário, pode-se considerar a desobstrução com agentes trombolíticos ou HCl (veja V.F).
   b. **Obstrução local.** Se for documentada uma pequena trombose oclusiva relacionada com cateter, pode-se considerar a infusão em baixa dose de agentes trombolíticos como terapia trombolítica local (veja V.E). Se a infusão através do cateter for impossível, deve-se remover o CVC e considerar a terapia com heparina.
   c. **Trombose venosa extensa**. Considere deixar o cateter instalado e tentar a terapia trombolítica local. Do contrário, remova o cateter e institua terapia com heparina. A terapia trombolítica sistêmica deve ser reservada para a trombose venosa extensa não relacionada com cateter e para a trombose venosa com comprometimento clínico significativo.

B. **Trombose aórtica ou arterial significativa**

1. **Considerações gerais**
   a. Trombos arteriais espontâneos na ausência de um cateter são incomuns, mas de fato ocorrem em neonatos enfermos.
   b. As complicações agudas dos trombos arteriais espontâneos e relacionados com cateter dependem da localização, e incluem hipertensão renal, necrose intestinal, gangrena periférica e insuficiência de outros órgãos.
   c. A trombose de artérias cerebrais é uma causa importante de infarto cerebral neonatal.
   d. Os efeitos a longo prazo das tromboses arteriais sintomática e assintomática não estão bem estudados, mas podem incluir risco elevado de aterosclerose na área afetada e hipertensão renal crônica.
2. **Trombose aórtica — sinais e sintomas**
   a. O sinal inicial muitas vezes é disfunção isolada do cateter arterial umbilical (CAU).
   b. Os sinais clínicos leves abrangem hematúria na ausência de transfusões ou hemólise, hematúria com eritrócitos na análise microscópica, hipertensão e hipoperfusão ou alteração da cor intermitente dos membros inferiores.
   c. Os sinais clínicos fortes compreendem alteração da cor ou hipoperfusão persistente dos membros inferiores, diferencial da pressão arterial entre os membros superiores e inferiores, redução ou perda dos pulsos nos membros inferiores, sinais de trombose periférica, oligúria a despeito de volume intravascular adequado, sinais de enterocolite necrosante e sinais de insuficiência cardíaca congestiva.
3. **Trombose aórtica — diagnóstico**
   a. **Ultra-sonografia.** O exame do fluxo por ultra-som com Doppler geralmente deve ser realizado em todos os casos suspeitos de trombose aórtica; se os sinais de trombose forem leves e resolverem-se prontamente após a remoção do cateter arterial, a ultra-sonografia pode ser desnecessária. O ul-

tra-som é diagnóstico na maioria dos casos, porém dados recentes sugerem uma taxa significativa de falso-negativos.

b. **Exame com contraste.** Se a ultra-sonografia for negativa ou inconclusiva, e houver suspeita de trombose arterial significativa, pode-se realizar exame radiográfico contrastado através do cateter arterial.

4. **Prevenção de trombose arterial associada a cateter**
   a. Acrescenta-se heparina, 0,5 a 1 unidade/mL, a todas as infusões (desde que haja compatibilidade) através de cateteres arteriais; mostrou-se que a infusão de heparina através de cateteres arteriais prolonga a perviedade e provavelmente reduz a incidência de trombos locais, sem risco de complicações significativas.
   b. A revisão da literatura sugere que os **cateteres arteriais umbilicais "altos"** (ponta na aorta descendente, abaixo da artéria subclávia esquerda e acima do diafragma) são preferíveis aos cateteres "baixos" (ponta abaixo das artérias renais e acima da bifurcação da aorta), com menos complicações isquêmicas clinicamente evidentes, tendência a menor incidência de trombos e nenhuma diferença nas complicações sérias como enterocolite necrosante e disfunção renal.
   c. Considere a instalação de um **cateter arterial periférico** em vez de umbilical nos recém-nascidos com peso > 1.500 g.
   d. Monitore cuidadosamente as evidências clínicas de formação de trombo, quando um cateter arterial umbilical está presente.
      i. Monitore as evidências de disfunção do CAU, como amortecimento da forma de onda e dificuldade em infundir ou coletar sangue.
      ii. Monitore a cor e perfusão dos membros inferiores.
      iii. Pesquise sangue em todas as amostras de urina.
      iv. Meça a pressão arterial nos membros superiores e inferiores três vezes ao dia.
      v. Monitore o aparecimento de hipertensão arterial e redução do débito urinário.
   e. Os cateteres arteriais umbilicais devem ser removidos tão logo seja clinicamente possível. Nossa conduta geral é manter os cateteres arteriais umbilicais por não mais do que 5 a 7 dias e, se houver necessidade de acesso arterial contínuo, instalar um cateter arterial periférico.

5. **Manejo da trombose aórtica e arterial significativa**
   a. **Trombos aórticos menores.** Os pequenos trombos aórticos com sintomas leves e limitados freqüentemente são tratados por remoção imediata do cateter arterial umbilical, com rápida resolução dos sintomas.
   b. **Trombo grande mas não-oclusivo.** No caso de trombos grandes que não ocluem o fluxo sanguíneo (demonstrado por ultra-sonografia ou exame contrastado) e não são acompanhados de sinais de comprometimento clínico significativo, deve-se remover o cateter arterial e considerar anticoagulação com heparina. Indica-se acompanhamento estreito com exames de imagem seriados.
   c. **Trombo oclusivo ou comprometimento clínico significativo.** Os trombos aórticos grandes e oclusivos ou trombos acompanhados de sinais de comprometimento clínico significativo, incluindo insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva, enterocolite necrosante e sinais de isquemia periférica, devem ser tratados de maneira agressiva.
      i. Se o cateter ainda estiver presente e pérvio, considere a terapia trombolítica local através do cateter (veja V.E).
      ii. Se o cateter já tiver sido removido ou estiver obstruído, considere a terapia trombolítica sistêmica. O cateter deve ser removido se ainda estiver instalado e obstruído.
   d. **A trombectomia cirúrgica não é indicada,** porque a morbidade e mortalidade ultrapassam em muito aquelas do tratamento clínico atual.

6. **Trombose arterial periférica**
   a. As oclusões congênitas de grandes artérias periféricas são encontradas, embora raras, e podem apresentar-se com sintomas que variam desde um membro pouco perfundido e sem pulsos a um membro negro e necrótico, de acordo com a duração e o momento de ocorrência da oclusão.
      i. Os sintomas comuns incluem hipoperfusão, pulsos reduzidos, palidez e fenômenos embólicos que podem manifestar-se como lesões cutâneas ou petéquias.
      ii. Com freqüência, o diagnóstico é definido por ultra-sonografia do fluxo com Doppler.
   b. Os cateteres arteriais periféricos, como os radiais, tibiais posteriores e dorsais do pé, raramente estão associados a trombose significativa.
      i. Hipoperfusão da parte distal do membro é freqüentemente observada, e em geral resolve-se após a remoção imediata do cateter arterial.
      ii. Infundimos heparina, 0,5 a 1 unidade/mL à taxa de 1 a 2 mL/hora, em todos os cateteres arteriais periféricos.
      iii. O tratamento da trombose significativa ou do comprometimento persistente da perfusão de um membro associado a cateter periférico deve consistir em anticoagulação com heparina e consideração de trombólise sistêmica para as lesões extensas. Indica-se acompanhamento estreito com exames de imagem seriados.

C. TVR

1. **A TVR ocorre principalmente em recém-nascidos e lactentes pequenos,** e apresenta-se com maior freqüência na primeira semana de vida. Uma proporção significativa dos casos parece advir da formação de trombo *in utero*.
2. **Os neonatos afetados costumam ser a termo** e muitos deles são freqüentemente grandes para a idade gestacional (GIG). Há maior incidência entre recém-nascidos de mães diabéticas, e os meninos são mais acometidos que as meninas. Outros distúrbios e fatores de risco associados abrangem asfixia perinatal, hipotensão, policitemia, aumento da viscosidade sanguínea e cardiopatia congênita cianótica.
3. Os **sintomas à apresentação** no período neonatal incluem massa no flanco, hematúria, proteinúria, trombocitopenia e disfunção renal. Os testes da coagulação podem estar prolongados, e os produtos de degradação da fibrina em geral estão elevados.
4. A doença é bilateral em muitos casos.
5. Alguns médicos sugerem que todos os pacientes com TVR devam passar por triagem de distúrbios protrombóticos hereditários.
6. O diagnóstico geralmente se baseia na ultra-sonografia.
7. **O tratamento em geral é agressivo**
   a. A TVR unilateral sem disfunção renal importante e sem extensão à veia cava inferior freqüentemente é tratada com apenas medidas de apoio.
   b. Na TVR unilateral com disfunção renal ou extensão à veia cava inferior e na TVR bilateral, deve-se considerar a anticoagulação com heparina.
   c. Na TVR bilateral com disfunção renal significativa, deve-se considerar a trombólise.

IV. CONSIDERAÇÕES DIAGNÓSTICAS

A. Ultra-sonografia. O ultra-som com análise do fluxo por Doppler é a técnica diagnóstica mais comumente utilizada.

1. As vantagens incluem execução relativamente fácil, não-invasividade e capacidade de realizar exames seqüenciais para avaliar a progressão da trombose ou a resposta ao tratamento.
2. A sensibilidade da ultra-sonografia pode ser algo limitada: vários estudos recentes sugerem que trombos venosos e arteriais significativos podem passar despercebidos pelo ultra-som. A ultra-sonografia continua a ser nosso exame de primeira escolha, porém se for inconclusivo ou negativo no contexto de suspeita clínica significativa de trombose, deve-se considerar um exame com contraste.

B. Exame radiográfico do cateter. Uma radiografia após injeção de material de contraste através do cateter central muitas vezes é diagnóstica para trombose associada a cateter, e tem a vantagem de execução relativamente fácil.

C. Venografia. A venografia com injeção de contraste através de veias periféricas pode ser necessária quando outros métodos de diagnóstico não demonstram a extensão e intensidade da trombose.

1. Um exame radiográfico do cateter não fornecerá informações sobre trombose venosa proximal à ponta do cateter (isto é, ao longo da extensão do cateter).
2. As tromboses venosas nos membros superiores e na parte superior do tórax, seja relacionadas com cateter ou espontâneas, são particularmente difíceis de visualizar por meio da ultra-sonografia.

V. MANEJO

A. Avaliação de trombofilia

1. Considere a avaliação de trombofilias congênitas ou adquiridas nos neonatos com manifestações graves ou incomuns de trombose ou com história familiar positiva de trombose. O benefício da avaliação em neonatos com fatores de risco conhecidos, como cateteres centrais permanentes, é incerto.
2. A avaliação inicial deve incluir a pesquisa das deficiências de proteína C, proteína S ou antitrombina; presença de resistência à proteína C ativada e da mutação do fator V de Leiden; presença da mutação G20210A da protrombina; e transferência de anticorpos antifosfolipídios maternos.
   a. As **deficiências de proteína C, proteína S e antitrombina** são avaliadas por medição dos níveis de antígeno ou de atividade. Os resultados dos testes em neonatos devem ser comparados com faixas de referência padronizadas para cada idade gestacional, pois os valores fisiológicos normais podem ser de apenas 15 a 20% dos níveis adultos. Ademais, os níveis estão fisiologicamente deprimidos na presença de trombose ativa, e podem ser difíceis de interpretar; portanto, costumamos aguardar até 2 ou 3 meses após o episódio trombótico antes de realizar essas medições no lactente. Como alternativa ou além da avaliação do neonato, pode-se pesquisar o estado de portador nos pais por medição dos níveis de proteína C, proteína S e antitrombina.
   b. As **mutações do fator V de Leiden e G20210A da protrombina** podem ser avaliadas por testes genéticos específicos no recém-nascido. Como alternativa, pode-se pesquisar o estado de portador nos pais.
   c. A mãe pode ser avaliada por meio dos testes de anticorpos antinucleares, anticoagulante lúpico e anticorpos anticardiolipina.
3. Se todos estes exames citados forem negativos, a avaliação laboratorial especializada subseqüente inclui a pesquisa de anormalidades ou deficiências de homocisteína, lipoproteína (a), MTHFR, plasminogênio

e fibrinogênio. Muito raramente encontram-se anormalidades ou deficiências do co-fator II da heparina, trombomodulina, inibidor 1 do ativador de plasminogênio, agregação plaquetária e tPA.

B. Considerações gerais

1. Precauções

a. **Evite injeções intramusculares (IM) e punções arteriais** durante a anticoagulação ou terapia trombolítica.

b. **Evite a indometacina ou outras drogas antiplaquetárias** durante o tratamento.

c. Realize manipulação física mínima do paciente (isto é, sem fisioterapia) durante a terapia trombolítica.

d. A terapia trombolítica não deve ser iniciada na presença de sangramento ativo ou risco significativo de hemorragia local, e deve ser considerada cautelosamente se houver história de cirurgia recente de qualquer tipo (particularmente neurocirurgia).

e. Monitore o estado clínico estreitamente para sinais de hemorragia, incluindo hemorragia interna e intracraniana.

f. Considere a administração de plasma fresco congelado (PFC), 10 mL/kg, a todo paciente que necessita de anticoagulação.

2. Diretrizes para a escolha do tratamento

a. Os trombos arteriais ou venosos não-oclusivos, assintomáticos e pequenos relacionados com cateteres são freqüentemente tratados por remoção do cateter e medidas de apoio.

b. Os trombos venosos grandes ou oclusivos podem ser tratados por anticoagulação com heparina ou heparina de baixo peso molecular (BPM); em geral, ciclos relativamente breves (7–14 dias) de anticoagulação são suficientes, mas às vezes o tratamento prolongado é necessário.

c. A maioria dos trombos arteriais deve ser tratada por anticoagulação com heparina ou heparina de BPM.

d. Nos casos de trombos venosos maciços ou trombos arteriais com comprometimento clínico significativo, deve-se considerar o tratamento com trombólise local ou sistêmica.

C. Heparina

1. Considerações gerais

a. Os recém-nascidos a termo geralmente possuem eliminação aumentada da heparina em comparação com adultos, portanto necessitam de doses de heparina relativamente mais altas. No entanto, o aumento da eliminação está significativamente reduzido em neonatos prematuros.

b. A heparina deve ser infundida através de cateter IV exclusivo, que não seja usado para outros medicamentos ou líquidos, se possível.

c. Exames laboratoriais. Antes de instituir a terapia com heparina, obtenha hemograma completo, tempo de protrombina (TAP) e TTP.

d. O ajuste da infusão de heparina baseia-se na resposta clínica, avaliação seriada do trombo (geralmente por ultra-som) e monitoração dos parâmetros laboratoriais.

e. Há variabilidade significativa de um paciente para outro nas necessidades de dose de heparina.

f. O uso do TTP para monitorar o efeito da heparina é problemático em neonatos em razão da variabilidade significativa das concentrações de fatores da coagulação e do prolongamento inicial do TTP; o **nível de atividade de heparina** geralmente é considerado um marcador mais fidedigno.

g. A atividade terapêutica da heparina no tratamento da maioria dos eventos tromboembólicos consiste em um nível de antifator Xa de 0,3 a 0,7 U/mL ou nível de heparina por titulação com protamina de 0,2 a 0,4 U/mL. A maioria dos laboratórios descreve os níveis de atividade de heparina como nível de antifator Xa.

h. Deve-se acompanhar o hemograma completo freqüentemente durante o tratamento com heparina a fim de monitorar o aparecimento de trombocitopenia associada à heparina, que pode ser diagnosticada por medição dos anticorpos antiplaquetários associados à heparina.

i. **A atividade de heparina depende da presença de antitrombina.** Considere a administração de **PFC** (10 mL/kg) ou concentrado de antitrombina (um frasco de 500 u) quando houver dificuldade em alcançar anticoagulação eficaz com heparina.

i. Os níveis de antitrombina podem ser medidos diretamente para auxiliar o tratamento, porém a administração de antitrombina exógena aumenta a sensibilidade à heparina, até mesmo em pacientes com níveis de antitrombina quase normais.

ii. Observe que a medição dos níveis de atividade de heparina, ao contrário da medição do TTP, depende da presença de antitrombina. Portanto, os níveis de atividade de heparina medidos podem ser terapêuticos, embora não se observe anticoagulação eficaz devido à deficiência de antitrombina.

2. Posologia

a. A heparina é fornecida como um bolo inicial de 75 unidades/kg, seguida por infusão contínua inicial de 28 unidades/kg/hora. Pode-se utilizar uma dose ligeiramente menor em neonatos prematuros abaixo de 36 semanas de gestação, com bolo inicial de 50 unidades/kg e infusão contínua de 20 unidades/kg/hora.

b. Os níveis de atividade de heparina e/ou o TTP devem ser medidos 4 horas após a dose de ataque e 4 horas após cada mudança na dose de infusão, e a cada 24 horas depois que a dose de infusão terapêutica foi alcançada.

Monitoração e Ajuste da Dose de Heparina

TTP (s)	Atividade de heparina (U/mL)	Bolo (U/kg)	Aguardar	Taxa	Reavaliar
< 50	0–0,2	50	–	+10%	4 h
50–59	0,21–0,29	0	–	+10%	4 h
60–85	0,3–0,7	0	–	–	24 h
86–95	0,71–0,8	0	–	−10%	4 h
96–120	0,81–1,0	0	30 min	−10%	4 h
> 120	> 1	0	60 min	−15%	4 h

TTP = tempo de tromboplastina parcial.
Os valores do TTP podem variar por laboratório, de acordo com os reagentes utilizados. Em geral, níveis de TTP de 1,5 a 2,5 × o valor normal inicial para um dado laboratório correspondem a níveis de atividade de heparina de 0,3 a 0,7 U/mL.
De Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 1995; 108(suppl):506S–522S.

3. Duração do tratamento. A anticoagulação com heparina pode continuar por até 10 a 14 dias. Os anticoagulantes orais geralmente não são recomendados a neonatos; se a anticoagulação for necessária a longo prazo, consulte a hematologia.

4. Reversão da anticoagulação

a. A interrupção da infusão de heparina reverte rapidamente os efeitos anticoagulantes da terapia com heparina, e geralmente é suficiente.

b. Se uma reversão rápida for necessária, pode-se fornecer sulfato de protamina IV. A protamina é ministrada na concentração de 10 mg/mL à taxa máxima de 5 mg/minuto. Pode ocorrer hipersensibilidade em pacientes que já receberam insulina contendo protamina ou terapia prévia com protamina.

c. Dose. Baseia-se na quantidade total de heparina recebida nas últimas 2 horas, a saber:

Dose de Protamina para Reverter a Terapia com Heparina* Segundo a Quantidade Total de Heparina Recebida nas Últimas 2 h

Tempo desde a última dose de heparina (min)	Dose de protamina (mg/100 U de heparina recebida)
< 30	1,0
30–60	0,5–0,75
60–120	0,375–0,5
> 120	0,25–0,375

*A dose máxima é 50 mg. A taxa de infusão máxima é 5 mg/min da solução com 10 mg/mL.
Adaptado de Monagle P, et al. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2004; 126:645S–687S.

D. Heparina de BPM

1. Considerações gerais

a. Embora os dados sobre o uso de heparina de BPM em recém-nascidos sejam limitados, evidências crescentes de segurança e eficácia em adultos e crianças levaram a um maior uso em populações neonatais.

b. Existem diversas **vantagens das heparinas de BPM** sobre a heparina comum: farmacocinética previsível; menor necessidade de monitoração laboratorial; posologia com duas doses diárias

por via subcutânea; provável redução do risco de trombocitopenia induzida por heparina; e possível redução do risco de sangramento nas doses recomendadas.

c. A dose terapêutica das heparinas de BPM é titulada de acordo com os níveis de antifator Xa. A **meta de nível de antifator Xa** para o tratamento da maioria dos eventos tromboembólicos é 0,50 a 1,0 U/mL, medido 4 a 6 horas após uma injeção subcutânea. Quando utilizada como profilaxia, os níveis desejáveis são de 0,2 a 0,4 U/mL. Depois que os níveis terapêuticos foram alcançados por 24 a 48 horas, os níveis devem ser verificados pelo menos uma vez por semana.

d. Os lactentes menores de 2 meses necessitam de doses mais altas que as crianças maiores. Além disso, alguns estudos sugerem que neonatos prematuros podem precisar de doses mais altas que os neonatos a termo, até 2 mg/kg/dose de 12/12 horas.

e. Várias heparinas de BPM diferentes estão disponíveis, e as doses **não** são iguais. A **enoxaparina (Lovenox)** tem sido a mais empregada em pediatria e geralmente é preferível.

f. Acompanhe o hemograma completo, pois pode ocorrer trombocitopenia.

2. **Posologia**

Dose Inicial de Enoxaparina de Acordo com a Idade (em mg/kg/dose SC)

Idade	Dose terapêutica inicial	Dose profilática inicial
< 2 meses	1,5 12/12 h	0,75 12/12 h
> 2 meses	1,0 12/12 h	0,5 12/12 h

Os neonatos pré-termo podem necessitar de doses de até 2 mg/kg 12/12 h para alcançar a meta do nível de antifator Xa.
Adaptado de Young TE, Mangum B. *Neofax* 2006 segundo: Raleigh, 2006, e Monagle P, et al. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2004; 126:645S–687S.

Monitoração e Ajuste da Dose de Enoxaparina com Base no Nível de Antifator Xa Medido 4 h Após a Última Dose

Nível de antifator Xa (U/mL)	Omitir dose	Mudar dose	Repetir nível de anti-Xa
< 0,35	–	+25%	4 h após a próxima dose
0,35–0,49	–	+10%	4 h após a próxima dose
0,5–1	–	–	24 h
1,1–1,5	–	−20%	Antes da próxima dose
1,6–2	3 h	−30%	Antes da próxima dose, então 4 h após a próxima dose
> 2	Até nível de 0,5 U/mL	−40%	Antes da próxima dose; se nível não for < 0,5 U/mL, repetir 12/12 h

Adaptado de Monagle P, et al. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001;110:344–370S.

3. **Reversão da anticoagulação**

a. A interrupção das injeções subcutâneas geralmente é suficiente para reverter a anticoagulação, quando clinicamente necessário.

b. Se houver necessidade de reversão rápida, pode-se fornecer sulfato de protamina dentro de 3 a 4 horas após a última injeção, porém a protamina pode não reverter totalmente os efeitos anticoagulantes. Administre 1 mg de sulfato de protamina por 1 mg de heparina de BPM fornecida na última injeção. Veja as diretrizes de administração em V.C.4.

E. Trombólise

1. **Considerações gerais**

a. Os agentes trombolíticos atuam convertendo o plasminogênio em plasmina. Os níveis de plasminogênio em recém-nascidos são menores do que os valores adultos, portanto a eficácia dos agentes

trombolíticos pode estar reduzida. O co-tratamento com plasminogênio pode aumentar o efeito trombolítico desses agentes.

b. **As indicações incluem trombose arterial recente, trombose maciça com evidências de disfunção orgânica ou viabilidade comprometida do membro e trombose ameaçadora à vida.** Os agentes trombolíticos também podem ser usados para restaurar a perviedade de cateteres centrais trombosados (veja F), e infusões locais de agentes trombolíticos em baixas doses podem ser instituídas nos casos de trombose oclusiva pequena a moderada próximo a um cateter central.

c. **Existem dados mínimos em populações neonatais acerca de todos os aspectos da terapia trombolítica**, como as indicações apropriadas, segurança, eficácia, agente de escolha, duração do tratamento, uso de heparina e diretrizes de monitoração. As recomendações de uso geralmente baseiam-se em pequenas séries e relatos de casos, os quais sugerem que a terapia trombolítica pode ser eficaz em neonatos, com poucas complicações significativas.

d. **Considere a pesquisa de hemorragia intraventricular em todos os pacientes** antes de instituir a terapia trombolítica.

e. As **contra-indicações** da terapia trombolítica compreendem sangramento ativo, grande cirurgia ou hemorragia nos últimos 7 a 10 dias, neurocirurgia nas últimas 3 semanas, trombocitopenia intensa e, geralmente, prematuridade abaixo de 32 semanas.

2. **Diretrizes do tratamento**

a. **Preparação para a terapia trombolítica**

i. Coloque um aviso na cabeceira do leito indicando a terapia trombolítica.

ii. Mantenha a trombina tópica disponível no refrigerador da unidade.

iii. Notifique o banco de sangue para garantir a disponibilidade de crioprecipitado.

iv. Notifique a farmácia para garantir a disponibilidade de ácido aminocapróico (Amicar).

v. Instale um bom acesso venoso; considere um acesso para permitir coletas sanguíneas freqüentes a fim de reduzir a necessidade de flebotomias.

vi. Considere solicitar um parecer da hematologia.

b. **A trombólise pode ser alcançada pela administração local dirigida de agentes trombolíticos em baixas doses** diretamente na ou próximo à trombose através de um cateter central; ou pela administração **sistêmica** de agentes trombolíticos em doses mais altas. A terapia local geralmente se limita às tromboses de tamanho pequeno ou moderado. Existem dados mínimos em favor de um ou outro método.

c. **Ativador tecidual de plasminogênio (tPA)** *versus* **estreptoquinase** *versus* **uroquinase.** Existem dados mínimos comparando a segurança, a eficácia e o custo dos diferentes agentes trombolíticos em crianças. **O tPA tornou-se o agente de escolha**, embora significativamente mais dispendioso, por várias razões:

i. A estreptoquinase tem o maior potencial de reações alérgicas, enquanto o tPA tem o menor.

ii. O tPA tem a meia-vida mais curta.

iii. Teoricamente, o tPA causa menos estimulação da taxa proteolítica sistêmica, devido à sua fraca ligação ao plasminogênio circulante e ao seu impacto máximo no plasminogênio ligado a fibrina.

iv. A produção de uroquinase enfrentou dificuldades no passado em conseqüência de preocupações com o processo de fabricação.

d. **Solicite hemograma completo, plaquetas, TAP, TTP e fibrinogênio** antes de iniciar o tratamento.

e. **Monitore TAP, TTP e fibrinogênio** de 4/4 horas no início, e depois no mínimo a cada 12 a 24 horas. Monitore o hematócrito e as plaquetas a cada 12 a 24 horas. Monitore a trombose por exame de imagem a cada 6 a 24 horas.

f. **Espere uma queda de 20 a 50% do nível de fibrinogênio.** Se não houver redução do fibrinogênio, meça os D-dímeros ou os produtos de degradação da fibrina para obter evidências de que um estado trombolítico foi desencadeado.

g. **Mantenha o nível de fibrinogênio acima de 100 mg/dL** e **as plaquetas acima de 50.000 a 100.000/mm^3** para minorar os riscos de sangramento clínico. Se necessário, administre crioprecipitado, 10 mL/kg (ou 1 unidade/5 kg), ou plaquetas, 10 mL/kg. Se o nível de fibrinogênio cair abaixo de 100, reduza a dose de agente trombolítico em 25%.

h. Se não houver melhora no estado clínico ou no tamanho da trombose após o início do tratamento, e se os níveis de fibrinogênio permanecerem altos, **considere a administração de 10 mL/kg de PFC,** que pode corrigir as deficiências de plasminogênio e outros fatores trombolíticos.

i. **Duração do tratamento.** A terapia trombolítica geralmente é fornecida por um breve período (isto é, 6–12 horas), mas podem-se utilizar durações maiores, com monitoração apropriada, nas tromboses refratárias. No total, o tratamento deve equilibrar a resolução da trombose e a melhora do estado clínico contra os sinais de sangramento clínico.

j. **Terapia concomitante com heparina.** A terapia com heparina, em geral sem dose de ataque, deve ser instituída durante ou imediatamente após a conclusão da terapia trombolítica.

3. **Posologia**

Terapia Trombolítica Sistêmica

Agente	Dose de ataque	Infusão	Notas
tPA	Nenhuma	0,1–0,5 mg/kg/h durante 6 h	Duração geralmente de 6 h; pode continuar por 12 h ou repetir após 24 h, porém a lise do coágulo continuará por horas após a suspensão da infusão. Dose menor parece ser tão eficaz quanto dose maior
Estreptoquinase	2.000 U/kg durante 10 min	1.000–2.000 U/kg/h	Deve-se ministrar um único ciclo por 6 h. Considerar pré-medicação com paracetamol e difenidramina
Uroquinase	4.400 U/kg durante 10 min	4.400 U/kg/h durante 6 h	Duração mais longa pode ser necessária de acordo com a resposta clínica

tPA, ativador tecidual de plasminogênio.
Considere terapia concomitante com heparina, 5–20 U/kg/h sem dose de ataque, na terapia com os três agentes.
A duração ideal do tratamento é incerta e pode ser individualizada segundo a resposta clínica.

Terapia Trombolítica Local

Agente	Infusão	Notas*
tPA	0,03–0,05 mg/kg/h	Aumentar taxa de infusão até 0,1 mg/kg/h se não houver efeito clínico
Uroquinase	150 U/kg/h	Aumentar infusão em 200 U/kg/h se não houver efeito clínico

*Monitorar exames laboratoriais de maneira igual à terapia sistêmica.

4. **Tratamento de sangramento durante a terapia trombolítica**
   a. Sangramento localizado: comprima o local, aplique trombina tópica e forneça cuidados de apoio; a terapia trombolítica não necessariamente deve ser suspensa se o sangramento for controlado.
   b. Sangramento intenso: suspenda a infusão e forneça crioprecipitado (1 unidade/5 kg).
   c. Sangramento ameaçador à vida: suspenda a infusão, forneça crioprecipitado e infunda ácido aminocapróico (Amicar) (na dose habitual de 100 mg/kg IV 6/6 horas); consulte a hematologia antes de administrar Amicar.
5. **Pós-terapia trombolítica.** Considere iniciar a terapia com heparina, mas sem a dose de ataque inicial. Considere suspender a heparina se não houver reacúmulo do trombo após 24 a 48 horas.

F. **Tratamento da trombose de cateter central**

1. **Diretrizes do tratamento**
   a. Os cateteres centrais podem ser ocluídos por trombo ou precipitado químico, que geralmente é secundário a nutrição parenteral.
   b. Os cateteres centrais não funcionantes devem ser removidos sempre que possível, a menos que a continuação do acesso através do cateter seja absolutamente necessária.
   c. Podem-se usar agentes trombolíticos para a trombose e o ácido clorídrico (HCl) para o bloqueio químico.
   d. Procedimento geral

i. Instile o agente escolhido no volume necessário para preencher o cateter (até 1–2 mL) com pressão delicada; o agente não deve ser empurrado com força se a resistência for alta demais. Se a instilação for difícil, pode-se utilizar um conector *three-way* para criar vácuo no cateter: ligue o cateter, uma seringa de 10 mL vazia e uma seringa de 1 mL contendo o agente no conector, e crie vácuo tracionando delicadamente o êmbolo da seringa de 10 mL por vários mL enquanto o conector está fechado para a seringa de 1 mL. Enquanto mantém a tração, gire o conector para fechar a seringa de 10 mL, permitindo que o vácuo dentro do cateter aspire o conteúdo da seringa de 1 mL.

ii. O uso de HCl para desobstrução de cateteres em neonatos baseia-se em dados e experiência clínicos limitados, e deve ser realizado com cautela. Os volumes sugeridos para emprego variam de 0,1 a 1 mL da solução 0,1 molar. Como pode advir lesão tecidual grave da administração periférica ou do extravasamento de HCl, deve-se considerar o parecer de um cirurgião antes de usar HCl.

iii. Aguarde 1 ou 2 horas após o uso de agentes trombolíticos e 30 a 60 minutos após o HCl e tente retirar líquido através do cateter.

iv. Se não lograr êxito, você pode repetir uma vez as etapas anteriores. A uroquinase também pode ser deixada dentro do cateter por 8 a 12 horas, caso intervalos menores sejam malsucedidos.

v. Se a desobstrução do cateter não obtiver sucesso após duas tentativas ou infusão mais longa de uroquinase, deve-se remover o cateter ou realizar exame com contraste para delinear a extensão da obstrução.

e. A infusão contínua de baixa dose de agentes trombolíticos pode ser considerada quando um trombo local oclui a ponta do cateter (veja texto anterior).

2. Posologia

Instilação Local de Agentes para Desobstrução de Cateter

Agente	Dose
tPA	0,5 mg/luz diluído em soro fisiológico até o volume necessário para preencher o cateter, máximo 3 mL
Uroquinase	5.000 U/mL, 1–2 mL/luz; apresentado em doses unitárias prontas para aplicação na desobstrução de cateter
HCl	0,1 M, 0,1–1 mL/luz

tPA, ativador tecidual de plasminogênio; HCl, ácido clorídrico.

Leituras Sugeridas

Andrew M, Monagle P, deVeber G, et al. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. *Hematology* 2001:358–374.

Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: Effects of position of the catheter tip. *Cochrane Database Syst Rev* 1999;(1).

Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *Thromb Res* 2006; 118:3–12.

Dix D, Andrew M, Marzinotto V, et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: A prospective cohort study. *J Pediatr* 2000; 136:439–345.

Duffy LF, Kerzner B, Gebus V, et al. Treatment of central venous catheter occlusions with hydrochloric acid. *J Pediatr* 1989; 114:1002–1004.

Gunther G, Junker R, Strater R, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates: Role of acquired and genetic prothrombotic risk factors. *Stroke* 2000; 31:2437–2441.

Hartmann J, Hussein A, Trowitzsch E, et al. Treatment of neonatal thrombus formation with recombinant tissue plasminogen activator: Six years experience and review of the literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001: 85: F18–F22.

Hausler M, Hubner D, Delhaas T, et al. Long-term complications of inferior vena cava thrombosis. *Arch Dis Child* 2001; 85:228–233.

van Ommen H. Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in the Netherlands. *J Pediatr* 2001; 139:676–681.

Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, et al. Laboratory testing for thromophilia in pediatric patients. *Thromb Haemost* 2002; 88:155–156.

Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, et al. Recommendations for tPA thrombolysis in children. *Thromb Haemost* 2002; 88:157–158.

Michaels LA, Gurian M, Hegyi T, et al. Low molecular weight heparin in the treatment of venous and arterial thromboses in the premature infant. *Pediatrics* 2004; 114:703–707.
Monagle P, Andrew M. Developmental hemostasis: Relevance to newborns and infants. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, et al. eds. *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders, 2003.
Monagle P, Chan A, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2004; 126:645S–687S.
Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U, et al. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: Two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76:F163–F167.
Luck RP, Maggiori L, Poujade O, et al. *Pediatr Rev* 2006; 27:275–277. http://pedsinreview.aappublications.org
Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: Report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995; 96:939–943.
Werlin SL, Lausten T, Jessen S, et al. Treatment of central venous catheter occlusions with ethanol and hydrochloric acid. *J Parent Ent Nutr* 1995; 19:416–418.
Young TE, Mangum B. *Neofax* 2006. Raleigh: Acorn Publishing, 2006.

27A CRISES EPILÉPTICAS NEONATAIS

André J. du Plessis

I. INTRODUÇÃO. Crises epilépticas são a manifestação mais nítida de disfunção neurológica no recém-nascido. Ademais, as crises neonatais muitas vezes anunciam formas potencialmente devastadoras de lesão cerebral. Avanços recentes na tecnologia diagnóstica geraram descobertas importantes sobre as crises neonatais. Técnicas como a monitoração videoeletroencefalográfica (EEG) à beira do leito e a ressonância magnética (RM) contestaram crenças prévias e levantaram questões fundamentais acerca do diagnóstico, da etiologia e do tratamento das crises epilépticas no recém-nascido. Sabe-se que a maioria das crises epilépticas no neonato é sintomática de uma determinada etiologia; com os novos recursos diagnósticos, uma etiologia é cada vez mais identificada. Além disso, esses avanços ressaltaram as diferenças essenciais entre as crises epilépticas em recém-nascidos e pacientes maiores, incluindo sua resposta aos agentes anticonvulsivantes convencionais. Tais diferenças relacionadas com a idade nas manifestações e na resposta ao tratamento decorrem em grande parte do estado de desenvolvimento imaturo do cérebro neonatal e das diferentes etiologias envolvidas. Estas serão descritas no texto a seguir.

Em relatos iniciais, as crises epilépticas acometiam até 3 em 1.000 neonatos a termo e até 60 em 1.000 prematuros. Contudo, a incidência relatada de crises neonatais varia amplamente entre os estudos, uma variabilidade que advém principalmente de critérios diagnósticos inconsistentes, bem como das manifestações clínicas freqüentemente sutis das crises neonatais, e sua confusão em potencial com comportamentos neonatais não-epilépticos (discutidos no texto subseqüente). Independentemente da sua incidência precisa, é evidente que as crises epilépticas são mais comuns no período neonatal do que em qualquer outra época da vida, e que a tendência à recorrência e ao estado de mal epiléptico é bem maior no recém-nascido.

O **limiar epiléptico reduzido no recém-nascido** reflete os eventos do desenvolvimento ativos no cérebro imaturo. Basicamente, o cérebro neonatal apresenta uma preponderância transitória dos sistemas excitatórios sobre os sistemas inibitórios. Por exemplo, o cérebro imaturo mostra hiperexpressão transitória na densidade dos receptores de aminoácidos excitatórios (principalmente glutamato) e escassez relativa de transportadores de recaptação de glutamato. Juntas, essas características resultam em contato mais intenso e prolongado do glutamato com os receptores pós-sinápticos. Além disso, os receptores de glutamato imaturos são bem mais permissivos ao influxo de cátions, facilitando a despolarização das membranas e a ativação da crise epiléptica. Em contraste, os canais iônicos do ácido gama-aminobutírico (GABA) inibitório estão relativamente hipoexpressos no cérebro imaturo. De fato, em certas áreas do cérebro em desenvolvimento, os receptores de GABA imaturos podem ser mais despolarizantes (isto é, excitatórios) do que hiperpolarizantes (isto é, inibitórios).

Além desses fatores celulares, o desenvolvimento diferencial dos sistemas neurais pode ampliar o estado excitatório do cérebro imaturo e predispor a crises epilépticas. Por exemplo, as projeções excitatórias da substância negra imatura desenvolvem-se antes das vias anticonvulsivantes inibitórias. Em virtude desse efeito relativamente pró-convulsivante, a substância negra pode atuar como amplificador em vez de inibidor das descargas epilépticas.

II. DIAGNÓSTICO DE CRISES NEONATAIS. As manifestações clínicas das crises neonatais diferem em muitos aspectos daquelas em pacientes maiores. As características comportamentais das crises epilépticas no recém-nascido podem ser muito sutis, em alguns casos restritas a fenômenos autonômicos e motores discretos. Ademais, as manifestações motoras são com freqüência desorganizadas, e uma progressão ordenada da atividade convulsiva baseada no homúnculo (isto é, "marcha jacksoniana") é muito incomum. Além disso, a monitoração vídeo-EEG contínua mostrou uma associação temporal freqüentemente inconsistente entre as crises clínicas e eletrográficas.

As características clínicas peculiares das crises epilépticas no recém-nascido provavelmente refletem o estado imaturo do desenvolvimento cerebral. No final da gestação e início da vida pós-natal, os processos ativos porém incompletos do desenvolvimento incluem a organização cortical, as ramificações axonal e dendrítica e o desenvolvimento de conexões sinápticas. A mielinização começa próximo do termo, mas nesse estágio limita-se às regiões subcorticais profundas do cérebro. A organização relativamente subdesenvolvida do córtex e a submielinização dos axônios provavelmente fundamentam a atividade convulsiva desorganizada e a ausência de propagação ordenada das crises epilépticas no recém-nascido. Pelas mesmas razões, crises generalizadas primárias são muito raras no neonato. De acordo com o gradiente caudal-rostral do desenvolvimento cerebral, o desenvolvimento cortical do sistema límbico profundo, incluindo suas conexões com as estruturas do diencéfalo e tronco encefálico, está relativamente avançado em comparação com o neocórtex mais rostral. Esse fato

pode explicar a prevalência de comportamentos atribuíveis ao sistema límbico, diencéfalo e tronco encefálico, como os automatismos oromotores de sucção e mastigação, a salivação excessiva, a atividade oculomotora e as irregularidades respiratórias observados nas crises sutis.

A. Diagnóstico clínico das crises neonatais

1. **Subtipos de crises clínicas.** Em termos genéricos, as crises clínicas podem ser definidas como alterações paroxísticas da função neurológica, incluindo aspectos comportamentais, motores e/ou autonômicos. A monitoração vídeo-EEG contínua demonstrou uma série de fatos importantes sobre as crises epilépticas no recém-nascido. Primeiro, episódios não-epilépticos que simulam crises clínicas são comuns no neonato. Tais padrões comportamentais semelhantes a crises epilépticas podem ocorrer no neonato normal (p. ex., sucção não-nutritiva), e alterações clínicas paroxísticas não-epilépticas são comuns em recém-nascidos encefalopatas.

   Dados esses desafios diagnósticos, os tipos de crises clínicas podem ser categorizados em quatro grupos gerais: crises sutis, clônicas, tônicas e mioclônicas. Em muitos casos, ocorre mais de um tipo de crise em um recém-nascido ao longo do tempo.

   a. As **crises sutis** são o subtipo mais comum, **constituindo metade de todas as crises em neonatos a termo e prematuros.** Raramente são isoladas, pois os neonatos quase sempre também apresentam outros tipos. As crises sutis incluem um amplo espectro de fenômenos comportamentais, que ocorrem de maneira isolada ou combinada. Fenômenos oculares são comuns e compreendem desvio tônico dos olhos, movimentos errantes "nistagmóides" e abertura ocular súbita e persistente com fixação visual aparente. O desvio ocular tônico às vezes é classificado como uma forma de crise tônica. Os movimentos orobucolinguais incluem mastigação, sucção, ou estalar dos lábios e são com freqüência acompanhados de sialorréia. Descreveram-se vários movimentos alternantes dos membros ("movimentos em progressão"), incluindo pedalar, lutar boxe, remar ou nadar. Os fenômenos autonômicos, como alterações súbitas na cor da pele e no tamanho dos capilares, podem ocorrer de maneira isolada ou em combinação com diversas manifestações motoras. Esses paroxismos autonômicos geralmente estão associados a taquicardia inicial e, se persistentes, bradicardia subseqüente e possivelmente apnéia. A apnéia epiléptica é descrita em II.A.2.a. Incomumente, e à diferença das crises clônicas, alguns casos de crises sutis podem ser provocados ou intensificados por estimulação. Embora a associação entre eventos clínicos e EEG seja variável, a maioria das crises sutis não está associada a crises no EEG. Com base na sua associação inconstante a crises no EEG e à sua resposta precária aos anticonvulsivantes convencionais, muitos consideram essas crises sutis como "fenômenos de liberação do tronco encefálico" não-epilépticos.

   b. As **crises clônicas** são movimentos bifásicos repetitivos e estereotipados com uma fase de contração rápida e uma fase de relaxamento mais lenta. O ritmo das crises clônicas tende a ser menor no recém-nascido do que em pacientes maiores. As crises clônicas podem ser unifocais, multifocais ou generalizadas. As que permanecem unifocais geralmente não se acompanham de perda da consciência. **A causa mais comum de crises clônicas que permanecem unifocais é um acidente vascular encefálico neonatal** (veja II.C.1.b). Outras causas de crises unifocais incluem contusões traumáticas focais, hemorragia subaracnóidea ou perturbações metabólicas. No recém-nascido, crises clônicas multifocais raramente seguem uma "marcha jacksoniana"; até mesmo quando são seqüenciais, as crises multifocais raramente se apresentam em progressão ordenada. Cada crise seqüencial pode parecer independente, com características clínicas e EEG (p. ex., ritmo e amplitude) diferentes da crise prévia. As crises clônicas generalizadas primárias são raríssimas no neonato, provavelmente devido à incapacidade do cérebro imaturo de propagar descargas altamente sincronizadas simultaneamente para todo o cérebro. (Uma exceção são as crises neonatais familiares benignas; veja II.C.1.g.i.(a).)

   c. As **crises tônicas** têm um período contínuo (segundos) de contração muscular sem características repetitivas. Podem ser generalizadas ou focais. As crises tônicas generalizadas, que podem simular estreitamente a postura de descerebração e decorticação, são **mais comuns em neonatos prematuros com disfunção neurológica difusa ou grande hemorragia intraventricular (HIVe).** As crises tônicas generalizadas estão freqüentemente associadas a outros automatismos motores ou a crises clônicas. Tipicamente, os neonatos estão letárgicos ou embotados entre as crises. Certas características sugerem que essas crises podem ser de origem não-epiléptica. Especificamente, podem ser precipitadas por estímulos táteis ou outros, sugerindo descargas reflexas, e podem ser abolidas por reposicionamento ou contenção leve. Por fim, os eventos clínicos não costumam estar associados a padrões ictais eletrográficos. O padrão de base do EEG tende a ter depressão da voltagem multifocal ou generalizada e freqüências indiferenciadas, e, em alguns casos, um padrão de surto-supressão nitidamente anormal. No total, **o prognóstico das crises tônicas é muito reservado**, exceto em alguns casos de crises pós-asfixia cujo prognóstico pode ser menos sombrio.

   d. As **crises mioclônicas** se distinguem das clônicas por suas contrações muito breves e por sua característica arrítmica. Podem ocorrer em um padrão multifocal ou generalizado. Mesmo quando repetitivas, as crises mioclônicas tendem a mostrar um padrão irregular ou errático. Em alguns casos, as crises mioclônicas podem ser provocadas por estimulação tátil ou auditiva ou suprimidas por

contenção. A associação eletroclínica das crises mioclônicas é variável, e quando presente, a contração mioclônica geralmente é acompanhada de uma única ponta de alta voltagem e seguida por um complexo de onda lenta. Por outro lado, os movimentos mioclônicos nas crises mioclônicas sensíveis à estimulação ou naqueles com padrões caóticos de movimentos fragmentados em geral não estão associados a atividade ictal eletrográfica. A atividade de base do EEG tende a ser ondas lentas de baixa voltagem ou um padrão de surto-supressão com ondas agudas focais. Tais padrões podem evoluir depois para um padrão hipsarrítmico caótico e de alta voltagem. Tipicamente, **as crises mioclônicas estão associadas a disfunção cerebral difusa e geralmente grave** secundária a etiologias como asfixia perinatal, erros inatos do metabolismo, disgenesia cerebral ou traumatismo encefálico grave. **As crises mioclônicas geralmente estão associadas a um prognóstico reservado a longo prazo.**

2. **Simuladores de crises epilépticas.** No recém-nascido, pode ser difícil distinguir entre comportamentos imaturos normais (p. ex., sucção não-nutritiva), comportamentos anormais mas não-epilépticos (p. ex., "abalos") e manifestações epilépticas verdadeiras. As diretrizes clínicas a seguir ajudam a diferenciar as crises epilépticas verdadeiras de episódios que simulam crises. Essas diretrizes são mais confiáveis nos casos suspeitos de crises clônicas, mas mesmo aqui não são infalíveis.

   Primeiro, **as crises epilépticas verdadeiras raramente são sensíveis a estímulos. Segundo, as crises epilépticas não podem ser abolidas por contenção passiva ou reposicionamento do neonato. Terceiro, as crises epilépticas estão freqüentemente associadas a alterações autonômicas ou fenômenos oculares.** Os "abalos" (tremores) distinguem-se das crises clônicas pela amplitude igual e ritmo equifásico mais rápido, em comparação com os componentes rápido-e-lento mais lentos das crises clônicas. Em geral, os comportamentos não-epilépticos normais estão associados a um exame físico interictal normal. Por outro lado, os comportamentos repetitivos anormais mas não-epilépticos muitas vezes ocorrem em neonatos encefalopatas com exame físico interictal anormal.

   Uma associação temporal entre eventos clínicos repetitivos e alterações repetitivas simultâneas no EEG é a evidência mais forte em favor de crises epilépticas verdadeiras. Contudo, o uso da monitoração eletrográfica para confirmar a natureza epiléptica de eventos clínicos suspeitos é mais complicado e controverso no recém-nascido. Isso é particularmente verdadeiro quando os eventos ictais clínicos não são acompanhados de alterações no EEG, situação encontrada com maior freqüência nas crises sutis e tônicas generalizadas. Existem dois pontos de vista opostos acerca das "crises" clínicas eletricamente silenciosas, com base em interpretações diferentes das mesmas suposições fundamentais. Nos dois pontos de vista, a disfunção dos hemisférios cerebrais resulta em "desconexão" entre as regiões corticais superiores e as áreas mais profundas do tronco encefálico, desse modo causando a dissociação eletroclínica nesses "episódios". Por um lado, esses paroxismos comportamentais são considerados simuladores não-epilépticos de crises. Nesse modelo, acredita-se que os movimentos paroxísticos provenham de "geradores de padrões centrais" no tronco encefálico. Normalmente, esses centros no tronco encefálico recebem impulsos inibitórios descendentes tônicos dos centros corticais superiores. Contudo, uma lesão das regiões hemisféricas mais rostrais desconecta os impulsos inibitórios para o tronco encefálico, "liberando" os padrões de movimentos reflexos primitivos. Tais movimentos liberados podem incluir movimentos em progressão relativamente complexos ou postura tônica simples que se origina dos núcleos reticuloespinhais do tronco encefálico. Diversas características apóiam a teoria de que esses episódios são movimentos reflexos desinibidos. Primeiro, eles podem freqüentemente ser inibidos por estímulos externos (eventos espontâneos podem advir de estímulos endógenos). Segundo, com freqüência há somação temporal e espacial desses movimentos à estimulação, com estímulos repetidos suscitando movimentos que se irradiam ou propagam para locais distantes do ponto de estimulação.

   Em contraste com esse conceito de "liberação de reflexos" das crises clínicas eletricamente silenciosas, outros consideram que tais eventos têm uma origem epiléptica real. Segundo esse modelo, descargas epilépticas oriundas do córtex ínfero-medial são transmitidas aos centros profundos no tronco encefálico, onde suscitam fenômenos comportamentais paroxísticos. Porém, essas descargas profundas não podem ser transmitidas através de vias hemisféricas lesionadas ou disfuncionantes às regiões corticais superiores, por isso permanecem indetectáveis pelas montagens convencionais do EEG. As evidências em favor desse modelo incluem o fato de que os eventos clínicos desacompanhados de alterações no EEG podem em outros momentos estar associados a descargas no EEG no mesmo paciente. Até o presente, essas questões difíceis não foram esclarecidas.

   a. **Apnéia epiléptica no recém-nascido.** Apnéia não é incomum durante crises neonatais, mas raramente é a única manifestação. A maioria dos neonatos com apnéia epiléptica apresentará em algum ponto de sua evolução outras manifestações ictais. Pode ser difícil distinguir entre apnéia epiléptica e aquela devida a outras causas, como depressão neurológica, prematuridade, medicamentos sedativos e doença respiratória. Porém, há várias características distintivas úteis. A apnéia epiléptica neonatal raramente dura mais de 10 a 20 segundos. A bradicardia freqüentemente é um sinal precoce associado à apnéia não-epiléptica, enquanto na apnéia epiléptica a taquicardia inicial é mais comum, seguida apenas nas crises mais prolongadas por bradicardia subseqüente. As descargas do EEG que acompanham a apnéia epiléptica muitas vezes são monorrítmicas (mais comumen-

te, freqüência α); ademais, geralmente são focais sobre as regiões temporais, sugerindo um foco epileptogênico no sistema límbico. Por outro lado, a apnéia não-epiléptica não é acompanhada de alterações no EEG, exceto por supressão da amplitude que pode surgir durante apnéia prolongada.

b. A **mioclonia neonatal benigna do sono** é uma forma de mioclonia não-epiléptica relativamente comum e às vezes intensa. Apresenta-se na primeira semana de vida e resolve-se espontaneamente (isto é, sem tratamento) ao longo de semanas a meses. A atividade motora emerge durante o sono quieto sem movimentos oculares rápidos (não-REM) e é rapidamente abolida pelo despertar. A atividade miocônica amplia-se abruptamente em intensidade e distribuição durante um período de minutos. Ao contrário de outros comportamentos não-epilépticos, essa forma de mioclonia pode ser precipitada em alguns casos por balançar rítmico delicado ou estímulos táteis, e contenção delicada pode na verdade aumentar em vez de abolir a mioclonia. Esses eventos jamais ocorrem durante a vigília, e o exame neurológico é normal. Imediatamente antes e durante os episódios, o EEG mostra características do sono quieto (às vezes sono de olhos abertos) sem alterações ictais. O EEG interictal nada revela. O mecanismo é obscuro, mas pode estar relacionado com dismaturidade transitória do sistema reticular ativador no tronco encefálico. Anticonvulsivantes não estão indicados e, na verdade, os benzodiazepínicos podem exacerbar os abalos miocônicos. O prognóstico a longo prazo é normal e não ocorre epilepsia subseqüente.

B. Diagnóstico de crises neonatais pelo EEG. Por definição, uma crise eletrográfica é uma série repetitiva de descargas elétricas que evoluem em freqüência, amplitude e campo topográfico. A exemplo das manifestações clínicas, as características eletrográficas das crises neonatais diferem em vários aspectos daquelas em pacientes mais maduros. Ao contrário dos pacientes maiores, crises de início focal são a regra no recém-nascido, e crises generalizadas primárias são excepcionalmente raras. Além disso, existem padrões rítmicos do EEG que são normais em determinadas idades gestacionais. Alterações rítmicas anormais mas não-epilépticas podem ocorrer sobre um ritmo de base anormal do EEG em neonatos encefalopatas. De maneira algo arbitrária, o critério para o diagnóstico de uma crise eletrográfica foi estabelecido como 10 segundos ou mais de descargas eletrográficas repetitivas. A idade gestacional exerce uma influência importante na expressão eletrográfica das crises no recém-nascido. Essas crises no EEG são raras antes de 34 semanas de gestação; com a maturação crescente, a freqüência e duração das crises eletrográficas aumentam.

Embora a amplitude e a freqüência de uma crise eletrográfica tendam a evoluir à medida que a crise focal se desenvolve, o campo topográfico de propagação da crise permanece relativamente circunscrito no neonato. Mesmo quando várias crises focais surgem em diferentes regiões cerebrais ao mesmo tempo, cada crise parece ser independente em freqüência, amplitude e morfologia. Por fim, ao contrário do EEG interictal em pacientes maiores com crises epilépticas, o EEG neonatal carece de padrões epileptiformes interictais que predigam de maneira confiável o risco de crises subseqüentes; de fato, o desenvolvimento de crises eletrográficas no recém-nascido foi descrito como um fenômeno tudo-ou-nada.

1. O papel e o momento adequado de realizar EEG no recém-nascido suspeito de crises epilépticas. De maneira ideal, deve-se realizar um EEG tão logo se suspeite de crise epiléptica, de preferência não mais do que 24 horas depois. Se esse EEG for normal, particularmente se um evento clínico suspeito for capturado durante o registro do traçado, EEG subseqüentes são indicados apenas se os episódios clínicos continuarem a recorrer. Sempre que possível, vários eventos suspeitos devem ser capturados no EEG para confirmar a natureza epiléptica verdadeira dos eventos. A ausência de alterações no EEG durante vários eventos clínicos, especialmente quando a atividade de base do EEG interictal é normal, é sugestiva de um processo não-epiléptico.

Se o EEG inicial capturar as características de atividade epiléptica e drogas antiepilépticas forem iniciadas, recomenda-se um período de monitoração vídeo-EEG contínua porque os anticonvulsivantes podem abolir apenas as manifestações clínicas, permitindo que crises eletrográficas contínuas e despercebidas persistam. Idealmente, a monitoração do EEG deve continuar por 24 a 48 horas após a última crise eletrográfica registrada. A repetição do EEG após 1 semana tem valor prognóstico especial. A necessidade de EEG subseqüentes como um guia para a suspensão dos anticonvulsivantes é controversa.

C. Diagnóstico etiológico das crises neonatais. À primeira suspeita de crises neonatais, o foco imediato deve ser a exclusão de processos rapidamente corrigíveis e potencialmente lesivos, como a hipoglicemia, hipocalcemia e hipomagnesemia, dentre outros. Uma vez confirmadas as crises e instituído o tratamento, deve-se pesquisar a etiologia por meio de investigação racional e ordenada, com interpretação escalonada dos fatos e ajustes no plano de diagnóstico. A avaliação deve começar com histórias minuciosas da gestação, do parto e nascimento e história familiar, seguidas por exame físico detalhado à procura de sinais de dismorfismo, traumatismo, lesões cutâneas e odores incomuns. O exame neurológico deve incluir uma descrição clínica detalhada e precisa das características das crises, o estado mental do recém-nascido e exame dos nervos cranianos, bem como dos movimentos interictais, tônus muscular e reflexos tendíneos profundos e primitivos. Certos sinais clínicos podem sugerir etiologias específicas e permitir um diagnóstico etiológico mais rápido. Em seguida, técnicas diagnósticas especiais podem ser necessárias para avaliar ou confirmar a etiologia das crises epilépticas, incluindo exames de sangue, análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), EEG e exames de neuroimagem. Por meio dessa conduta ordenada e racional, a maioria das causas de crises neonatais deve ser identificada. O Quadro 27A.1 fornece uma lista de etiologias das crises.

QUADRO 27A.1 Etiologias das Crises Epilépticas Neonatais

Etiologia	Incidência (%)
1. Hipoxia-isquemia cerebral	–
a. Global (p. ex., asfixia perinatal)	40
b. Infarto focal (arterial ou venoso)	15
2. Hemorragia intracraniana	15
3. Infecção do SNC	5
4. Doença metabólica	–
a. Transitória	5
b. Erros inatos do metabolismo	1
5. Disgenesia cerebral	5
6. Síndromes epilépticas neonatais	1
7. Síndrome de abstinência neonatal	1
8. Desconhecida	10

1. Etiologias específicas

a. Encefalopatia hipóxico-isquêmica (veja o Cap. 27C). A principal causa de crises neonatais é hipoxia-isquemia cerebral, que pode ocorrer no período antenatal, intraparto ou neonatal. A asfixia perinatal é implicada em 25 a 40% das crises neonatais. Contudo, há variabilidade substancial na incidência relatada dessa etiologia, principalmente devido às inconsistências dos critérios de diagnóstico usados em diferentes relatos. O advento de técnicas radiológicas mais sofisticada como a ressonância magnética (RM) e a espectroscopia por RM possibilitou o diagnóstico *in vivo* mais preciso e melhor definição do momento de ocorrência das lesões hipóxico-isquêmicas. Com essas técnicas de imagem, lesões hipóxico-isquêmicas remotas (isto é, anteparto) são diagnosticadas, até mesmo nos casos sem encefalopatia neonatal significativa.

As crises pós-asfixia ocorrem em neonatos com graus moderados a intensos de encefalopatia, isto é, com embotamento, estupor ou coma. Ademais, esses neonatos tendem a ter hipotonia muscular, alteração dos reflexos tendíneos profundos e, nos casos graves, anormalidades do tronco encefálico. **A asfixia intraparto jamais deve ser um diagnóstico de exclusão,** e deve satisfazer certos critérios, incluindo evidências de sofrimento fetal significativo, "depressão" pós-natal imediata ao nascimento e alteração subseqüente do estado mental. Sofrimento fetal significativo manifesta-se com evidências de certos padrões anormais da freqüência cardíaca fetal (p. ex., perda da variabilidade mais desacelerações tardias; bradicardia persistente) e/ou de acidose metabólica fetal "significativa". Embora os critérios absolutos de acidose metabólica significativa permaneçam controversos, a maioria concorda que um pH $< 7,0$ na artéria umbilical com déficit de base > 12 mEq reflete asfixia fetal capaz de produzir encefalopatia neonatal e crises epilépticas. Os critérios comumente aceitos de depressão neonatal imediata incluem escore de Apgar < 5 aos 5 minutos de vida. Nos casos em que houver latência prolongada entre um insulto asfíxico fetal (p. ex., insulto anteparto ou intraparto precoce) e o parto, os critérios no texto precedente podem não ser satisfeitos. Nesses casos, exames especializados de RM demonstraram características da lesão cerebral hipóxico-isquêmica a despeito da ausência de acidose significativa ou depressão neonatal imediata.

A maioria das crises pós-asfixia no recém-nascido ocorre nas primeiras 24 horas após o insulto, e 50% ou mais ocorrem dentro de 12 horas após o nascimento. O início das crises em cada caso provavelmente é influenciada pela intensidade, pela duração e pelo início do insulto asfíxico intrauterino. É provável que insultos mais graves sejam sucedidos por crises de início mais precoce, mas isso não está definido solidamente.

b. Lesão isquêmica focal

i. Um **acidente vascular encefálico arterial neonatal** ocorre em aproximadamente 1 por 4.000 nascidos vivos. Na maioria dos casos, a etiologia dos acidentes vasculares encefálicos neonatais permanece desconhecida; contudo, certos fatores de risco foram identificados e estão descritos em outro capítulo. **As crises epilépticas são a apresentação mais comum de acidente vascular encefálico no período neonatal, e o acidente vascular encefálico é a segunda causa mais comum de crises neonatais,** respondendo por 15 a 20% dos casos. O início das crises clínicas é variável, mas pode passar despercebido, porque

a maioria dos acidentes vasculares encefálicos acomete neonatos a termo de outro modo sadios, sem fatores de risco previamente conhecidos. Tais neonatos em geral parecem normais imediatamente antes e depois das crises epilépticas. De fato, na ausência de crises identificadas, o diagnóstico de acidente vascular encefálico neonatal pode ser adiado até o início do uso das mãos pelo lactente, aos 4 ou 5 meses de idade, quando as assimetrias motoras se evidenciam. As crises epilépticas são tipicamente unifocais, com propagação mínima. Como o acidente vascular encefálico arterial neonatal envolve mais comumente a artéria cerebral média (ACM), crises clônicas no lado direito são a apresentação clínica mais comum. A atividade clônica geralmente é mais lenta do que em pacientes maiores. As crises após acidente vascular encefálico geralmente têm uma associação muito boa entre manifestações clínicas e eletrográficas.

ii. A **trombose venosa cerebral** costuma ocorrer nos grandes seios durais, particularmente nas partes posteriores do seio sagital superior. Embora a apresentação da trombose venosa cerebral possa ser sutil, sendo letargia a única manifestação em alguns casos, cerca de 60% dos casos apresentam crises neonatais. Ao contrário do estado mental relativamente normal dos neonatos com acidente vascular encefálico arterial e crises epilépticas, aqueles com trombose venosa cerebral e crises estão mais encefalopáticos, com depressão do estado mental antes e entre as crises.

c. **Hemorragia intracraniana** (veja o Cap. 27B). A hemorragia intracraniana é implicada em cerca de 10% das crises neonatais. A localização da hemorragia e as manifestações clínicas das crises variam com a idade gestacional. Em neonatos a termo, as crises pós-hemorragia estão mais comumente associadas a **hemorragia subaracnóidea primária** e menos freqüentemente a hemorragia subdural (HSD). A hemorragia subaracnóidea primária é mais freqüente após um parto difícil, prolongado ou traumático, incluindo os partos a fórceps e a vácuo. Contudo, a hemorragia subaracnóidea primária pode ocorrer após um parto aparentemente não complicado (isto é, a chamada hemorragia do parto). A hemorragia subaracnóidea primária do parto resulta em crises epilépticas focais ou multifocais, em geral a partir do segundo dia de vida, em recém-nascidos que parecem relativamente bem entre as crises. Tais crises freqüentemente têm boa associação clínica e elétrica. **Os neonatos com crises associadas a hemorragia subaracnóidea primária possuem bom prognóstico a longo prazo em 90% dos casos.**

Metade de todas as hemorragias subdurais (HSD) diagnosticadas no recém-nascido são complicadas por crises epilépticas, em geral surgindo nos primeiros dias de vida. A HSD neonatal costuma acometer neonatos grandes, parto pélvico, parto instrumentado difícil, em conseqüência de forças de cisalhamento e lacerações do tentório do cerebelo, foice ou veias corticais transponentes. As HSD infratentoriais no espaço limitado da fossa posterior exigem avaliação urgente porque disfunção potencialmente fatal do tronco encefálico pode sobrevir rapidamente.

As crises pós-hemorragia no neonato pré-termo exibem características diferentes e prognóstico mais reservado. Em geral estão associadas a **HIVe** grave ou sua complicação parenquimatosa, infarto hemorrágico periventricular (IHPV) (veja o Cap. 27B). As crises após HIVe grave geralmente se apresentam nos primeiros 3 dias de vida em neonatos muito prematuros e enfermos. As crises costumam ser tônicas generalizadas com associação eletroclínica fraca. Fazem parte de uma doença crítica, que muitas vezes evolui para coma e morte na fase aguda. As crises associadas ao IHPV tendem a ocorrer após o terceiro dia de vida.

d. **Infecções do sistema nervoso central** (veja o Cap. 23). As infecções do sistema nervoso central por uma variedade de agentes, incluindo vírus, bactérias ou outros microrganismos como a toxoplasmose, podem ter as crises neonatais como uma parte proeminente da sua apresentação. Essas infecções podem originar-se no feto, por exemplo, encefalite congênita devida ao citomegalovírus (CMV) e toxoplasmose. Quando ocorre no início da gestação, a encefalite por CMV pode causar lesões cerebrais disgenéticas, as quais aumentam ainda mais o risco de crises epilépticas. As infecções intra-uterinas da toxoplasmose ou do CMV que são intensas o suficiente para causar crises neonatais geralmente o fazem nos primeiros 3 dias de vida. Outras infecções virais relevantes são aquelas pelo vírus herpes simples (HSV), que podem tornar-se sintomáticas nos primeiros dias de vida após infecção intraparto (em geral, HSV tipo 2) ou ter uma apresentação mais tardia (em geral, aquisição pós-natal do HSV tipo 1). A meningite bacteriana, mais comumente por estreptococos do grupo B, também pode ter um aparecimento bifásico com formas precoce e tardia. O mecanismo das crises epilépticas nas infecções do sistema nervoso central pode advir de cerebrite direta ou lesão vasoclusiva com crises secundárias. O início das crises relacionadas com infecção depende obviamente dos diferentes microrganismos e do início da infecção. Das infecções bacterianas, as meningites por *Streptococcus* do grupo B e *Escherichia coli* são as mais comuns, e, nesses casos, as crises costumam surgir na parte final da primeira semana ou depois.

e. **Perturbações metabólicas** (veja o Cap. 29D). Dois tipos de perturbações metabólicas podem resultar em crises neonatais: (i) perturbações transitórias e rapidamente corrigíveis e (ii) causas hereditárias e geralmente persistentes.

i. As **perturbações metabólicas transitórias** incluem anormalidades da glicemia e dos eletrólitos, como a hipoglicemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. Tais distúrbios com freqüência ocorrem junto com outras afecções potencialmente epileptogênicas, como a asfixia perinatal.
   a) A **hipoglicemia** (veja o Cap. 29A) é especialmente comum em recém-nascidos com retardo do crescimento intra-uterino, de mães diabéticas ou asfixia perinatal. Menos comumente, a hipoglicemia é uma manifestação proeminente de certos erros inatos do metabolismo (p. ex., galactosemia, doenças de depósito de glicogênio) ou distúrbios hiperinsulinêmicos (p. ex., síndrome de Beckwith-Wiedemann, nesidioblastose). A deficiência do transportador de glicose é um distúrbio descrito mais recentemente no qual os níveis sanguíneos de glicose são normais mas os níveis no LCR são baixos. O momento de ocorrência das crises na hipoglicemia neonatal geralmente é no segundo dia de vida, mas pode ser difícil estabelecer o vínculo primário entre a hipoglicemia e as crises. Como as crises epilépticas costumam ocorrer após hipoglicemia prolongada, muitos desses neonatos têm prognóstico sombrio.
   b) A **hipocalcemia** (veja o Cap. 29B) responde por cerca de 3% das crises neonatais. Atualmente, as crises hipocalcêmicas geralmente estão associadas a asfixia perinatal ou endocrinopatias devidas a hipoparatireoidismo materno ou neonatal ou a síndromes de deleção do cromossomo 22, incluindo a síndrome de DiGeorge.
   c) As crises **hiponatrêmicas** podem surgir no contexto de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (ADH), asfixia perinatal e intoxicação hídrica inadvertida (veja o Cap. 9).

ii. Os **erros inatos do metabolismo** (veja o Cap. 29D) são uma causa incomum de crises neonatais; no entanto, crises neonatais foram descritas em uma lista longa de distúrbios (veja lista parcial no Quadro 27A.2). Alguns desses distúrbios estão mais provavelmente associados a crises epilépticas, como hiperglicinemia não-cetótica, dependência de piridoxina, deficiência de sulfito oxidase, acidúria glutárica tipo II e defeitos do ciclo da uréia. As anormalidades diagnósticas mais comuns associadas a esses distúrbios são acidose metabólica, hiperamonemia, hipoglicemia e cetose. As manifestações clínicas e os exames diagnósticos definitivos desses distúrbios são detalhados no Cap. 29D. A maioria dos distúrbios advém de defeitos enzimáticos permanentes e é incurável. Contudo, seu reconhecimento é importante por duas razões. Primeiro, algumas perturbações metabólicas possuem formas transitórias que se resolvem com o tempo (p. ex., hiperglicinemia não-cetótica). Segundo, alguns desses distúrbios são tratáveis (p. ex., dependência de piridoxina). Nas duas situações, o diagnóstico e o tratamento precoces podem prevenir ou limitar a lesão cerebral.
   a) **A dependência de piridoxina resulta de defeito na ligação da forma ativa da piridoxina à enzima descarboxilase do ácido glutâmico (GAD).** Essa enzima é responsável pela conversão do neurotransmissor aminoácido excitatório, glutamato, no neurotransmissor inibitório, GABA. Portanto, uma atividade deficiente de GAD gera aumento acentuado dos níveis de neurotransmissores excitatórios *versus* inibitórios. Não apenas esse estado hiperexcitatório precipita crises epilépticas, como também os altos níveis de gluta-

QUADRO 27A.2 Alguns Erros Inatos do Metabolismo que se Apresentam com Crises Neonatais

Dependência de piridoxina
Hiperglicinemia não-cetótica
Defeitos do ciclo da uréia
Deficiência de sulfito oxidase
Acidúria glutárica tipo II
Doença da urina em xarope de bordo
Doença de Menkes
Deficiência de co-fator molibdênio
Acidúria propiônica
Acidúria metilmalônica
Doenças mitocondriais
Deficiência do transportador de glicose

mato podem ser letais para os neurônios e a oligodendróglia. As crises epilépticas na dependência de piridoxina freqüentemente surgem logo, isto é, nas primeiras horas de vida ou até mesmo no feto. Em geral define-se o diagnóstico por uma prova terapêutica de piridoxina intravenosa com monitoração simultânea do EEG. As crise cessam após doses apropriadas de piridoxina (veja III.B.d) e recorrem depois que ela é suspensa. A continuação das crises epilépticas após doses adequadas exclui o diagnóstico. Ademais, os neonatos afetados possuem baixos níveis de GABA e altos níveis de glutamato no LCR.

b) A **encefalopatia por glicina (hiperglicinemia não-cetótica)** é um distúrbio autossômico recessivo no qual uma deficiência no sistema de clivagem da glicina resulta em níveis muito altos de glicina no cérebro e LCR. A glicina é um co-agonista no receptor cerebral excitatório de glutamato, *N*-metil-D-aspartato (NMDA), mas é inibitória no tronco encefálico e na medula espinhal. A elevação acentuada dos níveis de glicina resulta em crises mioclônicas refratárias (devido à excitação dos receptores NMDA corticais), estupor, perturbações respiratórias e hipotonia (devida à inibição no tronco encefálico). **O diagnóstico é definido pela demonstração de elevação marcante dos níveis de glicina no LCR**, e pode passar despercebido se apenas os níveis séricos ou urinários forem medidos porque estes podem ser normais ou apenas um pouco aumentados. O padrão de base do EEG mostra tipicamente surto-supressão. A maioria dos neonatos com hiperglicinemia não-cetótica morre até 1 ano de idade, porém uma forma transitória e potencialmente benigna pode apresentar-se com crises epilépticas no início da vida neonatal. Em conseqüência, indica-se suporte agressivo até que essa forma transitória seja excluída. O diagnóstico antenatal é possível por biopsia de vilo corial.

c) As **crises responsivas ao ácido folínico** podem surgir no período neonatal, muitas vezes dentro das primeiras horas de vida, como uma encefalopatia epiléptica neonatal grave com crises mioclônicas, clônicas ou apnéicas. Entre as crises o recém-nascido pode manifestar irritabilidade, abalos ou coma. O EEG pode ser descontínuo com descargas multifocais. O exame de neuroimagem é normal no início, mas depois mostra anormalidades da substância branca e atrofia cerebral. O LCR mostra um composto ainda não identificado; a fisiopatologia real desse distúrbio é desconhecida. Em alguns casos, as crises respondem inicialmente ao fenobarbital (PB) ou à piridoxina, mas depois as crises recorrem. Crises neonatais de etiologia desconhecida que persistem após doses adequadas de anticonvulsivantes e piridoxina justificam uma prova terapêutica com ácido folínico enteral durante 24 a 48 horas (veja dose em III.B.e). As crises geralmente cessam dentro de 24 horas de tratamento.

f. **Disgenesia cerebral.** Inúmeras lesões cerebrais disgenéticas podem estar associadas a crises neonatais. Em muitos casos, mas não todos, essas lesões são demonstráveis *in vivo* por tomografia computadorizada (TC) ou RM. Os distúrbios mais comumente associados a crises neonatais são distúrbios da migração (p. ex., heterotopias, lissencefalias) ou organização neuronal (p. ex., polimicrogiria). As coleções ectópicas ou desorganizadas de neurônios são anormalmente propensas a hiperexcitabilidade e paroxismos de descargas levando a crises epilépticas. As lesões genéticas que causam esses distúrbios estão sendo descobertas. Às vezes, a disgenesia cerebral está associada a perturbações metabólicas inatas e possivelmente é causada por elas, como a deficiência de 7-desidrocolesterol em certas holoprosencefalias, e a síndrome de glicoproteínas deficientes em carboidratos e hiperglicinemia não-cetótica em alguns casos de agenesia do corpo caloso. Os neonatos com disgenesia genética e consciência flutuante, vômitos e regressão aparente devem ser avaliados para os distúrbios metabólicos que podem causar neurodegeneração contínua.

g. **Síndromes epilépticas no recém-nascido**

i. Existem duas síndromes epilépticas benignas e três malignas que se apresentam com crises epilépticas no recém-nascido.

a) As **crises neonatais familiares benignas** são um distúrbio autossômico dominante que se manifesta no período neonatal sem fatores de risco óbvios para crises epilépticas. Tipicamente, as crises começam no segundo ou terceiro dia de vida e podem recorrer por dias a semanas antes da resolução gradual. O exame neurológico interictal é normal, e **a maioria dos casos tem um desfecho do neurodesenvolvimento a longo prazo normal.** Menos de 10% dos casos depois apresentam epilepsia, em geral na idade adulta. Nem o número de crises neonatais nem seu tratamento parecem estar relacionados com o resultado a longo prazo. Tais características sugeriram que o tratamento anticonvulsivante agressivo não estaria indicado nesse distúrbio.

As crises neonatais familiares benignas são uma forma rara de crises generalizadas primárias no recém-nascido. Os fenômenos clínicos são variáveis, mas incluem uma breve fase inicial de apnéia, taquicardia e postura tônica (com abdução ou adução dos braços, flexão dos quadris e extensão dos joelhos) seguida por uma fase de atividade clônica. Assim, esse distúrbio é um dos raros casos em que crises tônico-clônicas ocorrem no recém-nascido. As

crises tendem a ocorrer principalmente durante o sono ativo e podem ser precedidas por um breve despertar. As características do EEG ictal consistem em um período abrupto e breve de atenuação generalizada da voltagem (durante a fase apnéica e tônica) seguida por descargas generalizadas e mais longas de pontas e/ou ondas agudas repetitivas (durante a fase clônica). Raramente, as crises neonatais familiares benignas exibem um foco constante no EEG ou fase pós-ictal. O EEG interictal é normal ou tem paroxismos eventuais de atividade rítmica θ alternante (*teta pointu alternant*). Todos os exames laboratoriais e de imagem que buscam identificar uma etiologia são normais. Dois *loci* genéticos separados foram identificados. A maioria das famílias tem um *locus* no cromossomo 20q13.3, que codifica um canal de potássio, sugerindo comprometimento da repolarização neuronal dependente de potássio como a origem das crises epilépticas. Em outras famílias, o *locus* reside no cromossomo 8q24.

b) As **crises neonatais idiopáticas benignas** constituem cerca de 5% das crises em neonatos a termo. Propuseram-se certos critérios de diagnóstico, a saber: (i) nascimento após 39 semanas de idade gestacional; (ii) gestação e parto normais; (iii) escores de Apgar > 8; (iv) evolução neonatal normal antes das crises; (v) início das crises entre 4 e 6 dias de vida; (vi) estado neurológico normal antes e entre as crises; (vii) crises clônicas e/ou apnéicas (jamais tônicas); (viii) exames diagnósticos normais; (ix) EEG ictal mostrando crises breves (1–3 minutos) (nunca na freqüência α) nas regiões rolândicas; e (x) EEG interictal normal, exceto pelo padrão *teta pointu alternant* (em 60% dos casos). A causa dessas crises permanece desconhecida, mas pode estar relacionada com deficiência transitória de zinco, porque os níveis deste no LCR podem estar reduzidos. Várias características distinguem essas crises idiopáticas das crises familiares benignas, incluindo: (i) ausência de história familiar; (ii) início subseqüente das crises, por volta do 5º dia de vida; (iii) crises clônicas e/ou apnéicas, porém jamais tônicas; (iv) crises clônicas multifocais que jamais são generalizadas primárias; e (v) ausência da atenuação inicial da voltagem no EEG ictal. Em vez disso, este mostra pontas e ondas lentas rítmicas lateralizadas ou secundariamente generalizadas. O período de atividade epiléptica geralmente é breve mas intenso, com crises freqüentes ou sucessivas, e até mesmo estado de mal epiléptico. Essa fase é seguida por resolução gradual, e as crises raramente persistem mais de 2 semanas. O prognóstico a longo prazo sempre é favorável, e não ocorre epilepsia subseqüente.

ii. Existem três encefalopatias epilépticas precoces associadas a prognóstico reservado.

a) A **encefalopatia mioclônica neonatal (EMN)** apresenta-se com crises parciais erráticas e fragmentadas e **mioclonias** maciças. Tipicamente, essas crises começam como crises motoras focais e depois evoluem para espasmos infantis típicos. As etiologias mais comuns associadas a esse distúrbio são distúrbios metabólicos (especialmente a hiperglicinemia não-cetótica). O EEG ictal mostra paroxismos de alta amplitude coincidindo com as crises mioclônicas maciças. O traçado interictal mostra um padrão de surto-supressão com surtos complexos e ondas agudas alternados com períodos de quiescência de baixa amplitude. **O prognóstico a longo prazo é universalmente sombrio**, com alta mortalidade no primeiro ano e retardo grave em todos os sobreviventes.

b) A **síndrome de Ohtahara** geralmente se apresenta nos primeiros 10 dias de vida, mas pode surgir apenas aos 3 meses. As crises são tipicamente numerosos espasmos **tônicos** breves (e não clônicos ou mioclônicos ou fragmentados). Em contraste com as causas metabólicas da EMN, as causas da síndrome de Ohtahara tendem a ser estruturais, e a maioria é disgenética ou, às vezes, destrutiva, como uma lesão hipóxico-isquêmica. O EEG interictal geralmente mostra um padrão de surto-supressão invariante, desprovido de ciclos de vigília–sono. Ao contrário do EEG ictal da EMN, os espasmos tônicos tendem a ocorrer durante períodos de supressão no EEG, e não com os surtos. A exemplo da EMN, **o prognóstico da síndrome de Ohtahara é universalmente reservado**, com morte precoce ou, entre os sobreviventes, deficiência grave e freqüentemente espasmos infantis.

c) As **crises parciais migratórias da lactância (síndrome de Coppola)** é uma encefalopatia epiléptica de início precoce que começa entre o nascimento e 6 meses de idade, sem uma etiologia identificável atualmente e exames de neuroimagem normais no início. As crises clínicas são clônicas parciais e freqüentemente se alternam entre os dois lados do corpo. As crises são tipicamente multifocais no EEG e migram de maneira independente e seqüencial nos dois hemisférios. São refratárias aos medicamentos antiepilépticos convencionais, e na maioria dos casos (mas não todos) observam-se hipotonia acentuada, retardo grave do neurodesenvolvimento e atrofia cerebral ao longo do tempo. Até o presente, investigações extensas não identificaram uma causa.

III. TRATAMENTO DAS CRISES NEONATAIS (veja o Quadro 27A.3). Como regra geral, as crises no recém-nascido são menos responsivas aos anticonvulsivantes convencionais que as crises em pacientes maiores. Isso é particularmente verdade acerca das crises com dissociação eletroclínica, que podem permanecer refratárias a

QUADRO 27A.3 Tratamento Agudo das Crises Epilépticas Neonatais

Após cada etapa, avaliar o neonato para crises recorrentes. Se as crises persistirem, instituir a próxima etapa.

Etapa 1. Estabilizar as funções vitais

Etapa 2. Corrigir as perturbações metabólicas transitórias

- **a.** Hipoglicemia (meta de glicemia, 70–120 mg/dL)
  Bolo IV de 2 mL/kg de solução glicosada a 10%, seguido por infusão contínua de 8 mg/kg/min.
- **b.** Hipocalcemia – 4 mL/kg de gluconato de cálcio a 5% IV (requer monitoração cardíaca)
- **c.** Hipomagnesemia – 0,2 mL/kg de sulfato de magnésio a 50% IM

Etapa 3. Dose de ataque de fenobarbital, 20 mg/kg IV

Monitoração cardiorrespiratória

5 mg/kg IV (pode repetir até dose total de 40 mg/kg)

Considerar monitoração contínua do EEG

Considerar intubação/ventilação

Etapa 4. Lorazepam — 0,05 mg/kg IV (pode repetir até dose total de 0,1 mg/kg)

Etapa 5. Fenitoína (fosfenitoína) — Dose de ataque IV lenta de 20 mg/kg

5 mg/kg IV lentamente (pode repetir até dose total de 30 mg/kg)

Etapa 6. Piridoxina, 50–100 mg IV (com monitoração do EEG)

Etapa 7. Outros agentes (ver texto)

EEG = eletroencefalograma.

altas doses e às vezes múltiplos anticonvulsivantes. A relação risco/benefício dessas doses altas no tratamento das crises neonatais foi contestada. Especificamente, é preciso ponderar o potencial das crises de causarem lesão direta no cérebro imaturo contra o efeito de altos níveis de anticonvulsivantes no cérebro em desenvolvimento. Essas questões suscitaram um debate vigoroso porém não resolvido sobre o manejo das crises neonatais.

Uma série de efeitos potencialmente deletérios sobre os sistemas orgânicos e o cérebro apóia o tratamento das crises neonatais. Primeiro, as crises podem causar perturbações hemodinâmicas e respiratórias significativas, que, no recém-nascido enfermo, podem complicar a assistência e talvez estender a lesão cerebral. As crises comprometem a auto-regulação da pressão cerebral e causam amplas flutuações na pressão arterial, uma combinação com conseqüências potencialmente sérias para o cérebro imaturo. Segundo, quantidades maciças de energia cerebral são consumidas durante a despolarização–repolarização neuronais repetidas associadas às crises. As crises neonatais causam uma rápida queda na glicose cerebral e elevação do lactato cerebral, mesmo com níveis sangüíneos de glicose normais ou elevados. Após o insulto cerebral, essa depleção de energia pode comprometer a recuperação sobremodo. Terceiro, as crises liberam grandes quantidades de glutamato e, em situações de insuficiência de energia cerebral, inibem a recaptação de glutamato. Juntos, esses mecanismos resultam no acúmulo de glutamato extracelular até níveis tóxicos que são potencialmente letais para os neurônios pós-sinápticos e oligodendrócitos imaturos.

Em estudos com animais, o cérebro imaturo é notavelmente resistente até mesmo a crises prolongadas induzidas por drogas pró-convulsivantes. Por outro lado, em um modelo que simula crises pós-asfixia no recém-nascido humano, as crises precedidas por um insulto asfíxico causam perda celular extensa no cérebro imaturo. Tais estudos sugerem que as crises superpostas a insultos que exaurem ou abalam a energia cerebral são capazes de causar lesão cerebral extensa. As crises também podem comprometer o metabolismo de proteínas e lipídios dos neurônios imaturos e ativar genes que estimulam o crescimento axonal e a formação de novas sinapses. Esses insultos subletais podem resultar em vias neuronais aberrantes e redução a longo prazo no limiar epiléptico. Juntos, esses mecanismos provavelmente contribuem para a epilepsia e deficiência motora e cognitiva vista em alguns sobreviventes de crises neonatais.

A ausência de um esquema anticonvulsivante único e altamente eficaz no recém-nascido suscitou muitas abordagens diferentes. Contudo, o protocolo a seguir é adotado em muitos centros importantes, incluindo o nosso (Quadro 27A.3). As etapas iniciais no manejo consistem em estabilização das funções vitais, exclusão ou tratamento dos distúrbios rapidamente corrigíveis e definição do diagnóstico de crises epilépticas pelos critérios clínicos ou EEG detalhados na seção anterior. As medidas específicas contra outros distúrbios tratáveis (p. ex., meningite, abstinência de narcóticos) devem ser instituídas, mas não devem retardar o início da terapia anticonvulsivante.

A. Reversão das causas rapidamente corrigíveis

1. **Hipoglicemia** (veja o Cap. 29A e a Fig. 10.2). Mesmo quando outras etiologias primárias são identificadas para as crises epilépticas, a hipoglicemia deve ser excluída ou corrigida. No recém-nascido com crises epilépticas, a meta da glicemia deve ser de 70 a 120 mg/dL. Se o neonato hipoglicêmico estiver em crise, deve-se fornecer uma dose de ataque IV de glicose a 10%, 2 mL/kg (0,2 g/kg), seguida por infusão contínua de até 8 mg/kg/minuto a fim de alcançar os níveis-alvo anteriormente citados. Nos casos raros em que essas medidas não alcançam a normoglicemia, glucagon ou hidrocortisona pode ser necessária. Estudos experimentais mostraram que (i) os níveis teciduais cerebrais de glicose podem cair durante as crises epilépticas, mesmo quando a glicemia é normal, e (ii) a hiperglicemia pode ser neuroprotetora. Esses dados são interessantes, porém mais dados são necessários antes que se possam recomendar metas de glicemia supranormais.
2. **Hipocalcemia e hipomagnesemia** (veja o Cap. 29B). Ainda que as crises hipocalcêmicas respondam aos medicamentos antiepilépticos, os baixos níveis de cálcio devem ser corrigidos. Deve-se fornecer uma dose IV de gluconato de cálcio a 5%, 2 mL/kg (18 mg de cálcio elementar/kg) sob monitoração cardíaca cuidadosa. A hipomagnesemia é mais bem tratada com uma dose IM de sulfato de magnésio a 50%, 0,2 mL/kg. Os neonatos tratados de hipocalcemia também devem receber magnésio porque a administração de cálcio aumenta a excreção renal de magnésio, e a administração de magnésio eleva os níveis séricos de cálcio. Deve-se ressaltar que a administração de magnésio pode resultar em fraqueza e hipotonia transitórias, mesmo com níveis séricos normais.

B. Agentes anticonvulsivantes (veja o Apêndice A).

1. **Tratamento agudo.** Depois que o diagnóstico de crises epilépticas é fortemente suspeito ou confirmado, devem-se fornecer anticonvulsivantes. A administração desses agentes deve ocorrer com monitoração cardiorrespiratória estreita.
   a. O **fenobarbital** deve ser começado como uma dose de ataque IV de 20 mg/kg, fornecida durante 10 a 15 minutos. Essa dose geralmente atinge níveis sanguíneos em torno de 20 μg/mL, nos quais um efeito anticonvulsivante começa a ser evidente no recém-nascido. Caso as crises persistam, devem-se fornecer doses de ataque adicionais de 5 mg/kg, até uma dose total de 40 mg/kg ou controle das crises. Nesses níveis, depressão respiratória grave não costuma ser evidente. Contudo, em um estudo randomizado recente, tais níveis alcançaram o controle das crises em menos de metade dos neonatos. O uso de níveis mais altos foi preconizado, mas permanece controverso porque o benefício terapêutico adicional pode ser sobrepujado pelo risco de depressão cardiorrespiratória. Em neonatos asfixiados com disfunção hepática, as doses fornecidas no texto citado podem produzir níveis sanguíneos mais altos, com sedação persistente por dias. Por essa razão, no neonato gravemente asfixiado com disfunção hepática, pode ser preferível acrescentar um segundo agente menos sedativo, como a fenitoína, se as crises persistirem após a primeira dose de ataque de 20 mg/kg de fenobarbital.
   b. A **fenitoína**, o agente de segunda linha habitual, é fornecida como uma dose de ataque inicial de 20 mg/kg, que geralmente produz níveis sanguíneos terapêuticos em torno de 15 a 20 μg/mL. A fenitoína é diluída em solução salina a 0,9% (porque se precipita em soluções glicosadas) e ministrada à taxa máxima de 1 mg/kg/minuto para evitar arritmias cardíacas. Se as crises persistirem, pode-se usar uma dose adicional de 5 mg/kg. A **fosfenitoína** é uma pró-droga desenvolvida mais recentemente que é rapidamente convertida em fenitoína. Esse agente possui diversas vantagens sobre a fenitoína, incluindo maior solubilidade nas soluções intravenosas comuns (incluindo soluções glicosadas), taxas seguras mais altas de infusão, administração IM segura e ausência de lesão tecidual se houver infiltração IV. Estudos iniciais apoiaram o emprego desse agente no recém-nascido.
   c. **Benzodiazepínicos.** A combinação de fenobarbital e fenitoína controla as crises epilépticas em até 85% dos neonatos. Para as crises neonatais que permanecem refratárias a essas medidas, os benzodiazepínicos podem oferecer um benefício adicional. O lorazepam, o diazepam e o midazolam demonstraram efeitos anticonvulsivantes potentes no recém-nascido. Embora os três agentes penetrem rapidamente o cérebro, diferenças importantes na sua cinética subseqüente, eficácia e perfil de efeitos adversos tornam o lorazepam o agente preferido para as crises neonatais. O lorazepam possui várias vantagens sobre o diazepam, a saber: (i) o diazepam é redistribuído rapidamente após uma dose IV e removido do cérebro dentro de minutos; (ii) o diazepam exerce maiores efeitos depressores da respiração e circulação (particularmente quando utilizado com um barbitúrico); (iii) o efeito anticonvulsivante do diazepam dura minutos, enquanto seu efeito sedativo ultrapassa 24 horas; e (iv) o benzoato de sódio, veículo do diazepam IV, desacopla a bilirrubina da albumina, elevando o risco de *kernicterus* em neonatos ictéricos. O **lorazepam**, 0,05 mg/kg IV, tem um efeito anticonvulsivante que começa dentro de 2 a 3 minutos e dura entre 6 e 24 horas (e muito mais tempo em neonatos com disfunção hepática pós-asfixia). A dose pode ser repetida após vários minutos, até uma dose total de 0,10 mg/kg. O **diazepam** é um anticonvulsivante eficaz no recém-nascido e fornecido em dose IV de 0,1 mg/kg, aumentando lentamente até 0,3 mg/kg até que a crise cesse. Em virtude de suas meias-vidas anticonvulsivantes curtas, o diazepam e o **midazolam**, o benzodiazepínico mais recente a ser usado como anticonvulsivante no recém-nascido, são mais eficazes quando fornecidos como infusão contínua. O midazolam é fornecido na dose IV inicial de 0,02 a 0,1 mg/kg, seguida por infusão contínua de 0,01 a 0,06 mg/kg/hora.

d. **Piridoxina.** Quando as crises neonatais se mostram refratárias ao esquema citado, deve-se excluir a dependência de piridoxina. Esse distúrbio é diagnosticado pela cessação rápida (dentro de minutos) das crises no EEG após uma dose IV de 50 a 100 mg de piridoxina. Como a administração de piridoxina aumenta a síntese cerebral do transmissor inibitório GABA, às vezes sobrevêm apnéia e hipotonia, o que exige monitoração respiratória estreita. Se o diagnóstico for definido, devem-se fornecer doses orais de manutenção de piridoxina de 10 a 100 mg/dia, de acordo com a resposta.

e. **Ácido folínico.** Os neonatos que não respondem a doses adequadas de anticonvulsivantes nem à piridoxina merecem uma prova terapêutica de ácido folínico por 24 a 48 horas. A dose inicial é de 2,5 mg de ácido folínico enteral duas vezes/dia, mas pode ser necessário aumentá-la até 8 mg/kg/dia.

f. **Outros agentes.** Embora não seja usada comumente nos Estados Unidos, a **lidocaína** tem sido usada como adjuvante eficaz para crises neonatais na Europa, em geral após ausência de resposta ao fenobarbital e ao diazepam. Os efeitos anticonvulsivantes são observados dentro de 10 minutos após o início de infusão IV de 4 a 6 mg/kg/hora, com ou sem dose de ataque precedente. Depois que as crises estão controladas, a infusão de lidocaína é reduzida ao longo de vários dias. A despeito de sua toxicidade cardíaca em potencial, o único efeito adverso descrito nesses relatos é a recorrência das crises epilépticas durante o período de desmame.

2. **Manutenção e retirada dos anticonvulsivantes.** As decisões acerca da duração do tratamento dependem da etiologia subjacente. Certos distúrbios, como a hipocalcemia primária, causam crises agudas ("sintomáticas") com risco relativamente baixo de crises recorrentes subseqüentes, se o distúrbio primário for devidamente tratado. Nesses distúrbios, pode-se considerar a suspensão dos medicamentos anticonvulsivantes antes da alta da unidade de terapia intensiva (UTI). Em distúrbios como a disgenesia cerebral, o alto risco de epilepsia subseqüente justifica a continuação do tratamento anticonvulsivante. Os neonatos com crises pós-asfixia têm incidência de 20 a 30% de epilepsia, embora as crises subseqüentes possam ocorrer meses a anos depois. Se no momento da alta da unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) o exame neurológico e o EEG do recém-nascido mostrarem boa recuperação em direção ao normal, pode-se considerar a retirada precoce do fenobarbital. Do contrário, deve-se reavaliar a necessidade de continuação do tratamento com fenobarbital a intervalos de 6 a 12 semanas, mantendo os níveis sanguíneos em torno de 20 mg/dL enquanto o tratamento for necessário.

IV. **PROGNÓSTICO APÓS CRISES EPILÉPTICAS NEONATAIS.** O prognóstico geral para sobrevida nas crises neonatais é de cerca de 85%, uma melhora significativa em comparação com décadas anteriores. Infelizmente, o prognóstico para o neurodesenvolvimento a longo prazo permanece praticamente inalterado. Um desfecho adverso ocorre em cerca de 50% dos casos, com seqüelas como retardo mental, disfunção motora e crises epilépticas. A gama de desfechos após crises neonatais varia amplamente, e os três principais fatores preditivos do prognóstico a longo prazo são (i) a etiologia subjacente, (ii) as características eletrográficas e (iii) idade gestacional. Outros fatores preditivos úteis são o exame neurológico neonatal e os achados nos exames de neuroimagem.

A. **Etiologia como fator prognóstico** (veja o Quadro 27A.4). As crises neonatais refletem disfunção cerebral significativa. Pode-se esperar que a natureza e a intensidade do insulto que gerou as crises influenciem a função cerebral a longo prazo. Portanto, não é surpreendente que na maioria dos estudos a etiologia subjacente das crises neonatais seja o fator preditivo mais potente do desfecho a longo prazo. Os neonatos com encefalopatia hipóxico-isquêmica, quando acompanhada de crises epilépticas, atualmente têm uma chance de cerca de 50% de desenvolvimento normal. De modo semelhante, metade dos neonatos com crises devidas a meningite bacteriana tem prognóstico favorável. O prognóstico geral para neonatos com crises neo-

QUADRO 27A.4 Prognóstico das Crises Neonatais por Etiologia

Etiologia	Desfecho normal (%)
Hipoxia-isquemia	50
Meningite	50
Hipoglicemia	50
Hemorragia subaracnóidea	90
Hipocalcemia precoce	50
Hipocalcemia tardia	100
Hemorragia intraventricular	10
Disgenesia	0
Desconhecida	75

natais após doença vasoclusiva arterial ou venosa é relativamente benigno. Contudo, existem certas características que predizem um desfecho pior. No acidente vascular encefálico arterial, o EEG e a RM podem identificar os neonatos sob risco de pior prognóstico. Especificamente, atividade de base anormal no EEG interictal encerra prognóstico menos favorável. Do mesmo modo, uma RM mostrando, por exemplo, envolvimento de todo o território vascular da ACM com lesão dos hemisférios, núcleos da base e cápsula interna está associada a hemiparesia significativa a longo prazo. Embora incomum, o envolvimento de múltiplas áreas, especialmente se bilaterais, prediz pior prognóstico. Cerca de 75% dos neonatos com trombose venosa cerebral e crises epilépticas têm prognóstico favorável, e apenas 20% apresentam epilepsia subseqüente. As características que predizem um pior prognóstico incluem o aparecimento de infarto hemorrágico extenso, bem como oclusão venosa que se estenda até o sistema venoso profundo. O prognóstico da hemorragia intracraniana depende do grau de lesão parenquimatosa e da idade gestacional. A maioria dos neonatos que apresentam crises epilépticas após hemorragia subaracnóidea primária (do parto) tem bom prognóstico a longo prazo. Por outro lado, os neonatos prematuros que apresentam crises após HIVe costumam estar criticamente enfermos e muitos deles sofrem infarto hemorrágico parenquimatoso; em conseqüência, o prognóstico é bem pior nesses neonatos. A hipoglicemia intensa e persistente o bastante para causar crises epilépticas está associada a prognóstico normal em cerca de 50% dos casos. Esse prognóstico é substancialmente pior quando a hipoglicemia complica a encefalopatia pós-asfixia. O prognóstico para neonatos com disgenesia cerebral que manifestam crises no período neonatal é universalmente reservado. Se uma avaliação diagnóstica minuciosa não identificar uma etiologia das crises neonatais, o prognóstico tende a ser favorável.

B. **As características dos EEG interictal e ictal têm valor prognóstico.** Na presença de anormalidades intensas no ritmo de base do EEG interictal, como surto-supressão, supressão acentuada da voltagem e atividade isoelétrica, um desfecho neurológico adverso ocorre em 90% ou mais dos casos. Por outro, um ritmo de base normal do EEG à apresentação está associado a prognóstico favorável. Embora um pouco menos fidedigno, as características do EEG ictal também são fatores preditivos úteis do prognóstico. Espera-se um desfecho melhor quando as crises clínicas e no EEG demonstram correlação consistente, enquanto as crises clínicas eletricamente silenciosas ou crises no EEG clinicamente silenciosas encerram prognóstico pior. A morfologia das crises no EEG também pode ser útil, e as crises de freqüência α, as associadas a alterações eletrodecrementais ou as crises mioclônicas vinculadas a surtos de pontas acarretam pior prognóstico. Outros associaram um número e duração aumentados de crises no EEG (particularmente crises durante > 30 minutos) a um prognóstico reservado.

C. **A idade gestacional tem importância ao prognóstico**, e as crises em neonatos abaixo de 32 semanas de gestação geram alta mortalidade, de até 80% em alguns estudos, e um risco significativamente mais alto de desfecho neurológico anormal nos sobreviventes, em comparação com neonatos a termo.

Leituras Sugeridas

Mizrahi E, Kellaway P. *The diagnosis and management of neonatal seizures.* Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997.

Tekgul H, Gauvreau K, Soul JS, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006; 117(4):1270–1280.

Volpe JJ, ed. Neonatal seizures. *Neurology of the newborn*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001:178–216.

27B HEMORRAGIA INTRACRANIANA E LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR

Janet S. Soul

INTRODUÇÃO

A incidência de hemorragia intracraniana (HIC) varia de 2% a > 30% em recém-nascidos, de acordo com a idade gestacional (IG) ao nascimento e o tipo de HIC. O sangramento dentro do crânio pode ocorrer: (i) externamente ao

encéfalo e dentro do espaço extradural, subdural ou subaracnóideo; (ii) no parênquima do cérebro ou cerebelo; ou (iii) dentro dos ventrículos a partir da matriz germinativa subependimária ou plexo corióide (veja o Quadro 27B.1). A incidência, a patogenia, a apresentação clínica, o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico da HIC variam de acordo com a localização e o tamanho da HIC e a IG do neonato (1,2). Com freqüência há uma combinação de dois ou mais tipos de HIC, pois uma HIC em um dado local muitas vezes estende-se a um compartimento adjacente; por exemplo, extensão de hemorragia parenquimatosa para o espaço subaracnóideo ou os ventrículos.

O diagnóstico depende tipicamente da suspeita clínica, quando um recém-nascido apresenta-se com sinais neurológicos sugestivos, como crises epilépticas, irritabilidade ou depressão do nível de consciência, e/ou com déficits neurológicos focais atribuíveis ao cérebro ou tronco encefálico. O diagnóstico é confirmado por um exame de neuroimagem apropriado. O tratamento varia segundo o tamanho e a localização da HIC e os sinais neurológicos à apresentação. Em geral, somente as hemorragias muito grandes com sinais clínicos exigem intervenção cirúrgica para remoção da própria HIC. Diante de uma HIC volumosa, suporte pressórico ou reposição do volume (com solução salina a 0,9%, albumina ou concentrado de hemácias) pode ser necessário devido à perda sanguínea significativa. Mais comumente, o manejo concentra-se no tratamento das complicações, como crises epilépticas ou o aparecimento de hidrocefalia pós-hemorrágica (HPH). Em geral, embora uma HIC grande tenha probabilidade mais alta de resultar em morbidade ou mortalidade elevada do que uma pequena, a presença e intensidade da lesão parenquimatosa, seja devida a hemorragia, infarto ou outra neuropatologia, geralmente é o melhor fator preditivo do prognóstico.

I. HEMORRAGIAS SUBDURAL (HSD) E EXTRADURAL (HED)

A. Etiologia e patogenia. A patogenia da HSD diz respeito à ruptura de veias e seios de drenagem cerebrais que ocupam o espaço subdural. Modelagem vertical, alongamento fronto-occipital e forças torcionais atuantes sobre a cabeça durante o parto podem provocar laceração dos folhetos durais do tentório do cerebelo ou da foice cerebral. Tais lacerações podem induzir ruptura da veia de Galeno, seio sagital inferior, seio reto e/ou seio transverso, e geralmente HSD na fossa posterior. A apresentação pélvica também predispõe a osteodiástase occipital, fratura com afundamento do osso ou ossos occipitais, o que pode causar laceração direta do cerebelo ou ruptura do seio occipital. A HSD clinicamente significativa na fossa posterior freqüentemente resulta de traumatismo no neonato a termo, porém HSD pequenas e irrelevantes são razoavelmente comuns em partos não complicados (a incidência verdadeira em recém-nascidos aparentemente sadios é desconhecida). A HSD no espaço supratentorial costuma advir da ruptura de veias superficiais transponentes sobre a convexidade cerebral. Outros fatores de risco da HSD incluem aqueles fatores que aumentam a probabilidade de forças significativas sobre a cabeça do neonato, como macrocefalia, pelve rígida (p. ex., na mãe primípara ou multípara mais velha), apresentação não-cefálica (pélvica, de face etc.), parto ou nascimento muito rápido ou prolongado, parto instrumentado difícil ou, raramente, diátese hemorrágica.

B. Apresentação clínica. Quando o acúmulo de sangue é rápido e volumoso, como ocorre na ruptura de veias calibrosas ou seios durais, a apresentação se dá pouco após o nascimento e evolui rapidamente. Isso é particularmente verdade acerca da HSD infratentorial, na qual a compressão do tronco encefálico pode provocar rigidez de nuca ou opistótono; embotamento ou coma; apnéia; outros padrões respiratórios anormais; e pupilas não reativas e/ou movimentos extra-oculares anormais. Se a pressão intracraniana (PIC) subir, pode haver abaulamento das fontanelas e/ou alargamento das suturas. Nas hemorragias grandes, podem-se observar sinais sistêmicos de hipovolemia e anemia. Quando a origem da hemorragia são veias pequenas, os sinais clínicos podem ser escassos por até 1 semana, quando então o hematoma atinge um tamanho crítico, comprime o parênquima cerebral e produz sinais neurológicos, ou sobrevém hidrocefalia. Crises epilépticas ocorrem em até metade dos neonatos com HSD, sobretudo naquela sobre a convexidade

QUADRO 27B.1 **Descrição da Hemorragia Intracraniana (HIC) Neonatal por Localização, de Cada Tipo de HIC como uma Fonte Predominantemente Primária (1.ª) ou Secundária (2.ª) de Sangramento e da Incidência Relativa em Recém-nascidos Pré-termo (PT) ou a Termo (T)**

Tipo (localização) da hemorragia	Fonte principal de HIC	Incidência relativa em PT × T
1. Hemorragias subdural e extradural	1ª > 2ª	T > PT
2. Hemorragia subaracnóidea (HSA)	2ª > 1ª*	?*
3. Hemorragia intraparenquimatosa		
Cerebral	2ª > 1ª	PT > T
Cerebelar	2ª > 1ª	PT > T
4. Hemorragia da matriz germinativa/intraventricular	1ª > 2ª	PT > T

*Incidência real desconhecida; HSA primária pequena pode ser mais comum do que é reconhecido.

cerebral. Na presença de HSD na convexidade cerebral também pode haver sinais cerebrais focais sutis e perturbações leves da consciência, como irritabilidade. A hemorragia subaracnóidea (HSA) provavelmente coexiste na maioria dos casos de HSD neonatal, o que é demonstrado pelo exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) (3). Por fim, uma efusão subdural crônica pode desenvolver-se gradualmente ao longo de meses, apresentando-se como crescimento anormalmente rápido da cabeça, de modo que o perímetro occipitofrontal (POF) cruza percentis nas primeiras semanas a meses após o nascimento.

C. **Diagnóstico.** Deve-se suspeitar do diagnóstico com base na anamnese e nos sinais clínicos e confirmá-lo por tomografia computadorizada (TC). Embora a ultra-sonografia (US) possa ser valiosa na avaliação do neonato enfermo à beira do leito, **as imagens ultra-sonográficas das estruturas adjacentes aos ossos (isto é, o espaço subdural) freqüentemente são inadequadas.** A ressonância magnética (RM) mostrou-se bastante sensível para detectar hemorragias pequenas, e ajuda a estabelecer o momento de ocorrência da HIC. A RM também é superior para detectar outras lesões, como contusão, infarto tromboembólico ou lesão hipóxico-isquêmica, que podem ocorrer em alguns neonatos com hipovolemia/anemia grave ou outros fatores de risco para anormalidades parenquimatosas. Contudo, uma TC é muito mais rápido de ser obtida e geralmente é adequada em um recém-nascido instável com PIC elevada, que poderá necessitar de intervenção neurocirúrgica. **Quando há suspeita clínica de HSD extensa, não se deve realizar punção lombar (PL) antes de obter a TC,** e a PL pode estar contra-indicada se houver hemorragia grande na fossa posterior ou no compartimento supratentorial. Na presença de HSD menor, deve-se realizar uma PL para excluir infecção no recém-nascido com sinais como crises epilépticas, depressão do estado mental ou outros sinais sistêmicos de doença.

D. **Tratamento e prognóstico.** A maioria dos neonatos com HSD não requer intervenção cirúrgica e pode ser assistida com medidas de apoio e tratamento de quaisquer crises epilépticas associadas. Os neonatos com evolução rápida de HSD infratentorial volumosa exigem estabilização imediata com reposição do volume (líquido e/ou hemoderivados), agentes pressóricos e suporte respiratório, se necessário. Devem-se obter uma TC de crânio urgente e parecer da neurocirurgia em todo neonato com sinais de disfunção progressiva do tronco encefálico (isto é, coma, apnéia, disfunção de nervos cranianos), opistótono ou fontanela tensa e abaulada. Evacuação cirúrgica aberta do coágulo é o tratamento habitual para a minoria de recém-nascidos com HSD grande em qualquer localização acompanhada de anormalidades neurológicas graves ou hidrocefalia obstrutiva. Sugeriu-se que, quando o quadro clínico está estável e não existe deterioração do exame neurológico nem elevação refratária da PIC, o manejo da HSD na fossa posterior consista em medidas de apoio e TC seriadas em vez de em intervenção cirúrgica (4). Exames laboratoriais para excluir sepse ou diátese hemorrágica devem ser considerados na HSD grande. O recém-nascido deve ser monitorado quanto ao desenvolvimento de hidrocefalia, que pode ocorrer tardiamente após HSD. Por fim, efusões subdurais crônicas podem ocorrer raramente e apresentam-se semanas a meses depois com aumento anormal do perímetro cefálico. O prognóstico dos neonatos com HSD não-cirúrgica é geralmente bom, desde que não haja outra lesão neurológica ou doença significativa. O prognóstico para desenvolvimento normal também é bom nos casos em que a evacuação cirúrgica imediata do hematoma é bem-sucedida e não há outra lesão parenquimatosa.

E. **Hemorragia extradural.** Existem cerca de 20 relatos de casos de HED neonatal na literatura. A HED parece correlacionar-se com traumatismo (p. ex., parto instrumentado difícil), e um grande cefalo-hematoma ou fratura de crânio foi encontrada em metade dos casos relatados de HED. A remoção ou aspiração da hemorragia foi realizada na maioria dos casos, e o prognóstico foi muito bom, exceto quando outra HIC ou patologia parenquimatosa estava presente.

II. HEMORRAGIA SUBARACNÓIDEA (HSA)

A. **Etiologia e patogenia.** A HSA é uma forma comum de HIC entre recém-nascidos. A HSA primária (isto é, HSA não devida a extensão de HIC em compartimento adjacente) provavelmente é freqüente mas clinicamente insignificante. Nesses casos, a HSA pode passar despercebida (a incidência real de HSA pequena permanece desconhecida) em virtude da ausência de sinais clínicos. Por exemplo, LCR hemorrágico ou xantocrômico pode ser a única indicação dessa hemorragia em neonatos submetidos a exame do LCR para excluir sepse. Uma HSA pequena provavelmente resulta do "traumatismo" normal associado ao processo de nascimento. A fonte de sangramento geralmente é ruptura das veias transponentes no espaço subaracnóideo ou de vasos leptomeníngeos pequenos (bem diferente da HSA em adultos, nos quais a fonte de sangramento geralmente é arterial e, em conseqüência, produz uma síndrome clínica muito mais emergencial). A HSA deve ser distinguida da extensão subaracnóidea de sangue de hemorragia na matriz germinativa/hemorragia intraventricular (HMG/HIVe), que ocorre mais comumente no neonato pré-termo (PT). A HSA também pode resultar de extensão de HSD (p. ex., particularmente na fossa posterior) ou contusão cerebral (hemorragia parenquimatosa). Por fim, pode ocorrer hemorragia subpial, principalmente no recém-nascido a termo sadio, que em geral é uma hemorragia focal provavelmente causada por traumatismo local que resulta na compressão venosa ou oclusão no contexto de parto vaginal (com freqüência instrumentado) (5).

B. **Apresentação clínica.** A exemplo das outras formas de HIC, a suspeita clínica de HSA pode advir de perda sanguínea ou disfunção neurológica. Apenas raramente a perda de volume é grande o suficiente para provocar resultados catastróficos. Com maior freqüência, os sinais neurológicos manifestam-se como crises epilépticas, irritabilidade ou outras alterações leves do estado mental, particularmente quando a HSA ou a hemorragia subpial ocorre sobre as convexidades cerebrais.

C. Diagnóstico. Crises epilépticas, irritabilidade, letargia ou sinais neurológicos focais devem suscitar uma investigação para determinar se há HSA (ou outra HIC). Muitos neonatos com HSA pequena têm crises epilépticas mas, de resto, estão sadios. O diagnóstico é mais bem estabelecido por meio da TC ou RM, ou por PL para confirmar ou diagnosticar HSA pequena. A TC geralmente é adequada para diagnosticar HSA, mas a RM pode ser útil para definir se há evidências de qualquer outra patologia parenquimatosa, porque a HSA pode ocorrer no contexto de hipoxia-isquemia ou meningoencefalite. O ultra-som não é sensível para a detecção de HSA pequena, portanto deve ser usado apenas se o paciente estiver instável demais para ser transportado até a TC/RM.

D. Tratamento e prognóstico. O tratamento da HSA geralmente requer apenas medidas sintomáticas, como terapia anticonvulsivante para crises epilépticas (veja o Cap. 27A) e alimentação nasogástrica ou líquidos intravenosos se o neonato estiver letárgico demais para alimentar-se por via oral. A maioria dos recém-nascidos com HSA pequena se sai bem, sem seqüelas reconhecidas. Em casos raros, uma HSA muito grande produzirá uma síndrome catastrófica com depressão profunda do estado mental, crises epilépticas e/ou sinais do tronco encefálico. Nesses casos, transfusões sanguíneas e suporte cardiovascular devem ser instituídos se necessário, e uma intervenção neurocirúrgica pode ser imprescindível. É importante estabelecer se há hipoxia-isquemia coexistente ou outra neuropatologia significativa (por RM) que será o determinante crucial de prognóstico reservado, a fim de evitar realizar um procedimento cirúrgico que não melhorará o prognóstico. Em alguns casos, a hidrocefalia sobrevém a uma HSA moderada a grande, portanto deve-se realizar TC ou US de acompanhamento nesses neonatos, sobretudo se houver sinais de hipertensão intracraniana ou aumento anormal do perímetro cefálico.

III. HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA (HIP)

A. Etiologia e patogenia

1. A HIP intracerebral primária é incomum em todos os recém-nascidos, enquanto a HIP intracerebelar é encontrada em 5 a 10% das necropsias em prematuros. Uma hemorragia intracerebral ocorre raramente como um evento primário relacionado com ruptura de uma malformação arteriovenosa ou aneurisma, distúrbio da coagulação (p. ex., hemofilia, trombocitopenia) ou uma causa desconhecida. Mais comumente, a HIP cerebral ocorre como um evento secundário, como hemorragia em uma região de lesão cerebral hipóxico-isquêmica. Por exemplo, a HIP pode ocorrer na região de distribuição arterial de um infarto (a termo [T] > PT) ou às vezes leucomalacia periventricular (LPV) (PT > T). A HIP também pode advir de infarto venoso (porque os infartos venosos são tipicamente hemorrágicos), seja relacionada com HMG/HIVe grande (PT > T, veja IV) ou devido a trombose venosa sinusal (T > PT). A HIP pode acometer neonatos submetidos a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) (bem como a HMG/HIVe). A HIP cerebral pode originar-se de uma HIC grande em outro compartimento, como HIVe grande, HSA, ou HSD, pois raramente está associada a traumatismo significativo ou distúrbio da coagulação.
2. A **hemorragia intracerebelar** ocorre mais comumente em neonatos pré-termo do que a termo, e pode passar despercebida pela ultra-sonografia transfontanela (USTF) de rotina, porque a incidência relatada é significativamente mais alta em estudos neuropatológicos do que em estudos clínicos. A HIP intracerebelar pode ser primária ou resultar de infarto hemorrágico venoso ou de extensão de HMG/HIVe (PT > T). Com freqüência é difícil determinar a fonte primária ou etiologia dessas hemorragias por USTF. A HIP cerebelar raramente ocorre como uma extensão de HSA/HSD grande na fossa posterior relacionada com traumatismo (T > PT) (veja I).

B. Apresentação clínica. A apresentação da HIP é semelhante à da HSD, pois a síndrome clínica varia de acordo com a localização da HIP na fossa anterior ou posterior. No neonato pré-termo, a HIP muitas vezes é clinicamente silenciosa em ambas as fossas intracranianas, a menos que a hemorragia seja muito volumosa. No neonato a termo, a hemorragia intracerebral apresenta-se tipicamente com sinais neurológicos focais como crises epilépticas, hemiparesia ou preferência do olhar, além de irritabilidade ou nível deprimido de consciência. Uma grande hemorragia cerebelar (± HSD/HSA) apresenta-se conforme descrito em **I**, e deve ser tratada de maneira semelhante à HSD grande na fossa posterior.

C. Diagnóstico. A TC e a RM são os melhores exames de imagem para HIP, mas pode-se usar a USTF no neonato pré-termo ou quando é necessário obter um exame de imagem rápido à beira do leito. A RM é superior para demonstrar a extensão e o tempo da hemorragia, bem como a presença de qualquer outra anormalidade parenquimatosa. Além disso, a angiorressonância magnética (ARM) é útil para demonstrar uma anomalia vascular, ausência de fluxo distal a um êmbolo arterial ou trombose venosa sinusal. Portanto, a RM tem probabilidade maior que a TC ou a USTF de estabelecer a etiologia da HIP e definir com precisão o prognóstico a longo prazo do recém-nascido a termo. No recém-nascido pré-termo, incidências da USTF através da mastóide e/ou fontanela posterior aumentam a detecção de hemorragia na fossa posterior. Finalmente, deve-se realizar uma PL para excluir infecção, a menos que exista efeito de massa significativo ou herniação.

D. Tratamento e prognóstico

1. O tratamento da HIP é semelhante ao da HSD e HSA, pois a maioria das hemorragias pequenas requer tratamento sintomático e suporte, e apenas uma HIP grande com comprometimento neurológico grave deve desencadear intervenção neurocirúrgica imediata. É importante diagnosticar e tratar qualquer patologia coexistente, como infecção ou trombose venosa sinusal, pois esses distúrbios são mais propen-

sos a ter um impacto significativo no prognóstico a longo prazo. Uma HIP grande, especialmente em associação a HIVe ou HSA/HSD, pode causar hidrocefalia, e portanto devem-se monitorar o perímetro cefálico e a função neurológica durante dias a semanas após a HIP. No caso com HIP grande, geralmente deve-se obter exame de imagem de acompanhamento, a fim de estabelecer a intensidade e extensão da lesão e excluir hidrocefalia ou uma malformação vascular remanescente.

2. O prognóstico relaciona-se principalmente com a localização e o tamanho da HIP e a IG do recém-nascido. Uma HIP pequena pode ter relativamente poucas ou nenhuma conseqüência neurológica a longo prazo. HIP cerebral grande pode acarretar um distúrbio epiléptico vitalício, hemiparesia ou outro tipo de paralisia cerebral, dificuldades alimentares e deficiências cognitivas desde déficits do aprendizado até retardo mental, de acordo com a localização. Hemorragia cerebelar no neonato a termo muitas vezes tem um prognóstico relativamente bom, embora possa resultar em sinais cerebelares de ataxia, hipotonia, tremor, nistagmo e déficits cognitivos leves. Uma grande HIP cerebelar que destrói parte significativa do cerebelo em recém-nascido pré-termo pode levar a deficiências cognitivas e motoras graves nos lactentes que sobrevivem ao período neonatal (tais pacientes freqüentemente morrem de doença sistêmica em vez de por causa HIP) (6).

IV. HEMORRAGIA NA MATRIZ GERMINATIVA/HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR (HMG/HIVe)

A. Etiologia e patogenia

1. **A HMG/HIVe é encontrada principalmente no neonato pré-termo,** no qual a incidência atual é de 15 a 20% em neonatos com IG < 32 semanas, mas é incomum no recém-nascido a termo. A etiologia e a patogenia são diferentes nesses dois grupos de recém-nascidos. Naqueles a termo, a HIVe primária origina-se tipicamente do plexo corióide ou em associação a trombose venosa (± sinusal) e infarto talâmico, embora a HIVe também possa ocorrer no pequeno remanescente da matriz germinativa subependimária. A patogenia no neonato a termo está mais provavelmente relacionada com traumatismo (isto é, parto difícil) ou asfixia perinatal. Contudo, pelo menos 25% dos neonatos não possuem fatores de risco identificáveis. Um estudo que utilizou imagens de TC sugeriu que a HIVe poderia advir de infarto hemorrágico venoso no tálamo em 63% dos neonatos a termo com HIVe clinicamente significativa (7).

2. **No neonato pré-termo, a HMG/HIVe origina-se dos frágeis vasos involutivos da matriz germinativa subependimária, localizada no sulco caudotalâmico.** Demonstrou-se que a patogenia da HMG/HIVe no neonato pré-termo está relacionada com numerosos fatores de risco, os quais se dividem em fatores intravasculares, vasculares e extravasculares (veja o Quadro 27B.2). Os fatores de risco intravasculares provavelmente são os mais importantes e também os mais acessíveis a esforços de prevenção.

   Os fatores de risco intravasculares que predispõem à HMG/HIVe incluem isquemia/reperfusão, aumentos do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), FSC flutuante e elevações da pressão venosa cerebral. A isquemia/reperfusão ocorre comumente quando a hipotensão devida a doença ou a intervenção iatrogênica é corrigida rapidamente. Esse cenário é freqüente logo após o nascimento, quando um neonato prematuro tem hipovolemia ou hipotensão tratada com infusão de solução colóide, salina a 0,9% ou hiperosmolar, como o bicarbonato de sódio. Acredita-se que infusões rápidas dessas soluções sejam particularmente propensas a contribuir para HMG/HIVe. De fato, estudos no modelo com cães bebês da raça Beagle mostraram que isquemia/reperfusão (hipotensão precipitada por remoção de sangue seguida por infusão de volume) produz HMG/HIVe de maneira fidedigna (8). Outras causas de elevações

QUADRO 27B.2 Fatores na Patogenia da HMG/HIVe

Fatores intravasculares	Isquemia-reperfusão (p. ex., infusão de volume após hipotensão)
	FSC flutuante (p. ex., com ventilação mecânica)
	Aumento do FSC (p. ex., com hipertensão, anemia, hipercapnia)
	Aumento da pressão venosa cerebral (p. ex., com pressão intratorácica alta, geralmente por ventilação)
	Disfunção plaquetária e perturbações da coagulação
Fatores vasculares	Capilares tênues e involutivos com luz de grande diâmetro
Fatores extravasculares	Suporte vascular deficiente
	Atividade fibrinolítica excessiva

HMG/HIVe = hemorragia da matriz germinativa/hemorragia intraventricular; FSC = fluxo sanguíneo cerebral.

persistentes do FSC que podem contribuir para HMG/HIVe são pneumotórax, crises epilépticas, hipercapnia, anemia e talvez hipoglicemia, todos os quais resultam em aumento compensatório do FSC (9). Demonstrou-se que o FSC flutuante também está associado a HMG/HIVe em neonatos pré-termo. Em um estudo, neonatos com grandes flutuações da velocidade do FSC por US com Doppler tiveram probabilidade bem mais alta de apresentar HMG/HIVe do que aqueles com padrão estável de velocidade do FSC (10). As flutuações grandes ocorreram tipicamente nos neonatos que respiravam fora de sincronia com o respirador, porém tais flutuações também foram observadas em neonatos com, por exemplo, persistência do canal arterial amplo ou hipotensão. Acredita-se que elevações da pressão venosa cerebral contribuem para a HMG/HIVe. As fontes dessas elevações abrangem estratégias ventilatórias quando a pressão intratorácica está elevada (p. ex., pressão positiva contínua nas vias respiratórias alta), pneumotórax, aspiração traqueal e parto e nascimento, quando a compressão da cabeça fetal provavelmente resulta em aumento expressivo da pressão venosa. De fato, encontra-se incidência mais alta de HMG/HIVe em neonatos pré-termo nascidos por via vaginal em comparação com aqueles de parto cesáreo, e também naqueles com duração mais longa do trabalho de parto. Em todos esses fatores intravasculares relacionados com alterações no fluxo sanguíneo arterial e venoso cerebral, o papel da circulação cerebral **passiva à pressão** provavelmente é muito importante. Diversos estudos mostraram que neonatos pré-termo, particularmente asfixiados, têm incapacidade reduzida de regular a resposta do FSC às alterações da pressão arterial (daí o termo "passiva à pressão") (11,12). A auto-regulação comprometida deixa o recém-nascido sob risco aumentado de ruptura dos frágeis vasos da matriz germinativa na presença de aumentos significativos da pressão arterial ou venosa cerebral, e particularmente quando a isquemia precede o aumento de pressão. Por fim, coagulação afetada e disfunção plaquetária também são fatores intravasculares que podem contribuir para a patogenia da HMG/HIVe.

Os fatores vasculares que contribuem para HMG/HIVe incluem a natureza frágil dos vasos involutivos da matriz germinativa. Não há muscular da mucosa e a adventícia é escassa nessa área de vasos de paredes finas e diâmetro relativamente grande; todos esses fatores tornam os vasos particularmente suscetíveis a ruptura. Os fatores de risco extravasculares para HMG/HIVe incluem suporte extravascular deficiente e provavelmente atividade fibrinolítica excessiva.

B. Patogenia e complicações da HMG/HIVe. Existem duas complicações principais da HMG/HIVe, a saber: **infarto hemorrágico periventricular (IHPV)** e **HPH**; a patogenia de cada uma dessas complicações será descrita aqui.

1. O **IHPV** era previamente considerado uma extensão de HIVe grande, por isso chamada de HIVe grau 4 (essa designação ainda é utilizada em boa parte da literatura). Contudo, estudos neuropatológicos cuidadosos mostraram que o achado de uma lesão hemorrágica grande, freqüentemente unilateral ou assimétrica, dorsolateral ao ventrículo lateral **não é uma extensão da HIVe original.** Em vez disso, estudos neuropatológicos demonstraram o aspecto em forma de leque de um típico infarto venoso hemorrágico na distribuição das veias medulares que drenam para a veia terminal, resultante de obstrução do fluxo na veia terminal pela grande HIVe ipsilateral. As evidências em favor desse conceito incluem a observação de que o IHPV ocorre no lado da maior HIVe, e estudos de US com Doppler mostraram redução acentuada ou ausência de fluxo na veia terminal no lado da HIVe grande (13). Uma evidência neuropatológica adicional de que **o IHPV é uma lesão distinta da HIVe original** é a constatação de que o revestimento ependimário do ventrículo lateral entre a HIVe e o IHPV permanece intacto em alguns casos, demonstrando que a HIVe não se estendeu ao parênquima cerebral adjacente. Os fatores de risco para o desenvolvimento de IHPV incluem IG baixa, escores de Apgar baixos, acidose no início da vida, persistência do canal arterial, pneumotórax, hemorragia pulmonar e necessidade de suporte significativo da respiração ou pressão arterial (14).
2. A **dilatação ventricular pós-hemorrágica (DVP), ou HPH,** pode ocorrer dias ou semanas após o início da HMG/HIVe. Nem toda dilatação ventricular evolui para hidrocefalia estabelecida que exija tratamento, por isso os termos são empregados com significados ligeiramente diferentes (veja a evolução clínica da DVP em IV.C.3). A patogenia da HPH provavelmente resulta, pelo menos em parte, de redução da reabsorção de LCR e/ou obstrução do aqueduto ou dos forames de Luschka ou Magendie por coágulo particulado (15). Trabalhos recentes sugerem que outros mecanismos poderiam ter um papel na patogenia da DVP. Encontram-se altos níveis de TGF-β1 no LCR após HIVe, sobretudo nos neonatos com HPH; o TGF-β1 supra-regula genes das proteínas da matriz extracelular que elaboram uma "cicatriz", a qual pode obstruir o fluxo e/ou a reabsorção de LCR (16). Ademais, propôs-se que restrição das pulsações arteriais (p. ex., devida a redução da complacência intracraniana) pode originar hidrocefalia crônica em modelos hidrodinâmicos de hidrocefalia (17). **A patogenia da lesão cerebral resultante da HPH** provavelmente está relacionada em grande parte com hipoxia-isquemia regional e distensão mecânica da substância branca periventricular, segundo estudos com animais e seres humanos (18–21). Além disso, a presença de ferro não-ligado a proteína no LCR de neonatos com HPH pode levar à geração de espécies reativas de oxigênio, que por sua vez contribuem para a lesão dos oligodendrócitos imaturos na substância branca (22). A lesão cerebral associada à HPH é principalmente uma lesão bilateral da substância branca cerebral semelhante à leucomalacia periventricular (LPV) no que diz respeito à neuropatologia e ao prognóstico a longo prazo (21,23–25).

QUADRO 27B.3 Graduação da Hemorragia da Matriz Germinativa/Hemorragia Intraventricular (HMG/HIVe)

Sistema de graduação	Intensidade da HMG/HIVe	Descrição dos achados
Papile (27) (por TC)	I	HMG isolada (sem HIVe)
	II	HIVe sem dilatação ventricular
	III	HIVe com dilatação ventricular
	IV	HIVe com hemorragia parenquimatosa
Volpe (1) (por USTF)	I	HMG com HIVe ausente ou mínima (< 10% do volume ventricular)
	II	HIVe ocupa 10–50% da área ventricular na incidência parassagital
	III	HIVe ocupa > 50% da área ventricular na incidência parassagital, geralmente distende ventrículo lateral **(no momento do diagnóstico de HIVe)**
	Observação separada	Ecodensidade periventricular (localização e extensão)

TC = tomografia computadorizada; USTF = ultra-sonografia transfontanela.

superior para a demonstração de outras lesões que possam estar associadas a HIVe em neonatos a termo, como infarto hemorrágico talâmico, lesão cerebral hipóxico-isquêmica ou trombose venosa sinusal.

E. Tratamento e prognóstico

1. **A prevenção da HMG/HIVe deve ser o principal objetivo;** a diminuição da incidência de HMG/HIVe ocorrida desde a década de 1980 provavelmente está relacionada com inúmeros avanços na assistência materna e neonatal. Embora tenha-se mostrado que a administração antenatal de **glicocorticóides** reduz a incidência de HMG/HIVe, o fenobarbital, a vitamina K e o sulfato de magnésio antenatais não se mostraram conclusivamente capazes de prevenir HMG/HIVe. A prevenção pós-natal de HMG/HIVe deve dedicar-se à redução dos fatores de risco citados em IV.A. Em particular, as infusões de soluções colóides ou hiperosmolares devem ser ministradas lentamente, e todos os esforços são envidados para evitar hipotensão e grandes flutuações ou elevações persistentes da pressão arterial ou pressão venosa cerebral. A eliminação da flutuação do FSC relacionada com a ventilação mecânica pode ser obtida por administração de medicamentos sedativos ou paralíticos. Essa recomendação baseia-se no estudo randomizado que mostrou redução acentuada da incidência de HMG/HIVe em neonatos prematuros com FSC flutuante que foram paralisados durante as primeiras 72 horas após o nascimento, em comparação com neonatos que não foram paralisados (28).
2. **O manejo da HMG/HIVe no recém-nascido prematuro consiste basicamente em medidas de apoio** a ele, e monitoração e tratamento das complicações da HMG/HIVe. Pode ocorrer aumento do tamanho da HMG/HIVe; portanto, tratamento precoce apropriado pode evitar aumento da HIVe. As medidas de apoio devem visar manter a perfusão cerebral estável por manutenção da pressão arterial, volume circulatório, eletrólitos e gases sanguíneos normais. Transfusões de concentrados de hemácias podem ser necessárias nos casos de HIVe grande para restaurar o volume sanguíneo e hematócrito normais. Devem-se corrigir a trombocitopenia ou as perturbações da coagulação.
3. **O manejo da HIVe no recém-nascido a termo consiste em medidas de apoio ao neonato e tratamento das crises epilépticas durante a fase aguda.** Contudo, como a HIVe sintomática nesse grupo de neonatos freqüentemente é grande, a HPH surge em muitos neonatos, e **pode exigir PL seriadas e/ou colocação subseqüente de derivação ventrículo-peritoneal (VP) em até 50% deles.** O prognóstico nesse grupo de pacientes provavelmente relaciona-se com outros fatores além da HIVe, pois a HIVe não complicada encerra bom prognóstico. Os neonatos com história de traumatismo ou asfixia perinatal, ou com evidências neurorradiológicas de infarto hemorrágico talâmico ou lesão cerebral hipóxico-isquêmica, estão sob risco de déficits cognitivos e/ou motores significativos.
4. **O manejo da HPH consiste em monitoração cuidadosa do tamanho dos ventrículos por USTF seriadas e intervenção apropriada quando necessário para reduzir o acúmulo de LCR, como PL seriadas para remover LCR, intervenção cirúrgica para desviar o fluxo de LCR e, raramente, medicamentos para reduzir a produção de LCR (veja a Fig. 27B.1).** Os objetivos do tratamento são reduzir a ventriculomegalia e remover produtos sanguíneos, ambos os quais contribuem para a patogenia da lesão cerebral (veja IV.B.2), e potencialmente prevenir a necessidade de uma derivação VP permanente. Mostrou-se que a remoção de LCR melhora a perfusão cerebral,

QUADRO 27B.3 **Graduação da Hemorragia da Matriz Germinativa/Hemorragia Intraventricular (HMG/HIVe)**

Sistema de graduação	Intensidade da HMG/HIVe	Descrição dos achados
Papile (27) (por TC)	I	HMG isolada (sem HIVe)
	II	HIVe sem dilatação ventricular
	III	HIVe com dilatação ventricular
	IV	HIVe com hemorragia parenquimatosa
Volpe (1) (por USTF)	I	HMG com HIVe ausente ou mínima (< 10% do volume ventricular)
	II	HIVe ocupa 10–50% da área ventricular na incidência parassagital
	III	HIVe ocupa > 50% da área ventricular na incidência parassagital, geralmente distende ventrículo lateral (**no momento do diagnóstico de HIVe**)
	Observação separada	Ecodensidade periventricular (localização e extensão)

TC = tomografia computadorizada; USTF = ultra-sonografia transfontanela.

superior para a demonstração de outras lesões que possam estar associadas a HIVe em neonatos a termo, como infarto hemorrágico talâmico, lesão cerebral hipóxico-isquêmica ou trombose venosa sinusal.

E. Tratamento e prognóstico

1. **A prevenção da HMG/HIVe deve ser o principal objetivo;** a diminuição da incidência de HMG/HIVe ocorrida desde a década de 1980 provavelmente está relacionada com inúmeros avanços na assistência materna e neonatal. Embora tenha-se mostrado que a administração antenatal de **glicocorticóides** reduz a incidência de HMG/HIVe, o fenobarbital, a vitamina K e o sulfato de magnésio antenatais não se mostraram conclusivamente capazes de prevenir HMG/HIVe. A prevenção pós-natal de HMG/HIVe deve dedicar-se à redução dos fatores de risco citados em IV.A. Em particular, as infusões de soluções colóides ou hiperosmolares devem ser ministradas lentamente, e todos os esforços são envidados para evitar hipotensão e grandes flutuações ou elevações persistentes da pressão arterial ou pressão venosa cerebral. A eliminação da flutuação do FSC relacionada com a ventilação mecânica pode ser obtida por administração de medicamentos sedativos ou paralíticos. Essa recomendação baseia-se no estudo randomizado que mostrou redução acentuada da incidência de HMG/HIVe em neonatos prematuros com FSC flutuante que foram paralisados durante as primeiras 72 horas após o nascimento, em comparação com neonatos que não foram paralisados (28).
2. **O manejo da HMG/HIVe no recém-nascido prematuro consiste basicamente em medidas de apoio** a ele, e monitoração e tratamento das complicações da HMG/HIVe. Pode ocorrer aumento do tamanho da HMG/HIVe; portanto, tratamento precoce apropriado pode evitar aumento da HIVe. As medidas de apoio devem visar manter a perfusão cerebral estável por manutenção da pressão arterial, volume circulatório, eletrólitos e gases sanguíneos normais. Transfusões de concentrados de hemácias podem ser necessárias nos casos de HIVe grande para restaurar o volume sanguíneo e hematócrito normais. Devem-se corrigir a trombocitopenia ou as perturbações da coagulação.
3. **O manejo da HIVe no recém-nascido a termo consiste em medidas de apoio ao neonato e tratamento das crises epilépticas durante a fase aguda.** Contudo, como a HIVe sintomática nesse grupo de neonatos freqüentemente é grande, a HPH surge em muitos neonatos, e **pode exigir PL seriadas e/ou colocação subseqüente de derivação ventrículo-peritoneal (VP) em até 50% deles.** O prognóstico nesse grupo de pacientes provavelmente relaciona-se com outros fatores além da HIVe, pois a HIVe não complicada encerra bom prognóstico. Os neonatos com história de traumatismo ou asfixia perinatal, ou com evidências neurorradiológicas de infarto hemorrágico talâmico ou lesão cerebral hipóxico-isquêmica, estão sob risco de déficits cognitivos e/ou motores significativos.
4. **O manejo da HPH consiste em monitoração cuidadosa do tamanho dos ventrículos por USTF seriadas e intervenção apropriada quando necessário para reduzir o acúmulo de LCR, como PL seriadas para remover LCR, intervenção cirúrgica para desviar o fluxo de LCR e, raramente, medicamentos para reduzir a produção de LCR (veja a Fig. 27B.1).** Os objetivos do tratamento são reduzir a ventriculomegalia e remover produtos sanguíneos, ambos os quais contribuem para a patogenia da lesão cerebral (veja IV.B.2), e potencialmente prevenir a necessidade de uma derivação VP permanente. Mostrou-se que a remoção de LCR melhora a perfusão cerebral,

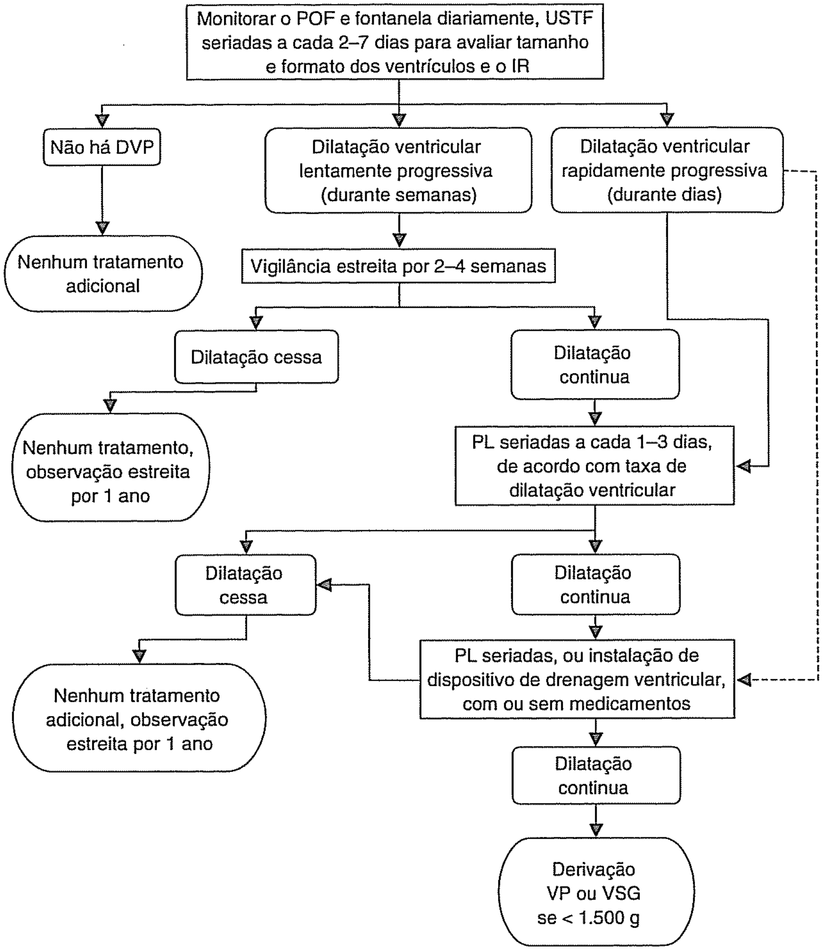


Fig. 27B.1 Algoritmo sugerido para manejo da dilatação ventricular pós-hemorrágica (DVP) após hemorragia intraventricular (HIVe). POF = perímetro occipitofrontal; USTF = ultra-sonografia transfontanela; IR = índice resistivo; PL = punção lombar; VP = ventriculoperitoneal; VSG = ventriculossubgaleal.

o metabolismo e a função neurofisiológica em neonatos com DVP (18,29–31). Evidências de numerosos estudos com animais e alguns dados humanos sugerem que o tratamento precoce da HPH melhora o prognóstico neurológico (24,32–34).

a. Nos casos de **HPH lentamente progressiva** (durante semanas), a monitoração estreita do estado clínico (particularmente do POF, da fontanela e das suturas) e do tamanho ventricular (por USTF) pode ser suficiente. Muitos desses casos têm resolução espontânea da HPH sem intervenção ou mostrarão que têm ventriculomegalia estável. **É crucial determinar por USTF seriadas quais neonatos com dilatação progressiva necessitarão de tratamento *versus* aqueles que têm ventriculomegalia estável devida a outras causas (como atrofia secundária a LPV).**
b. **Quando USTF seriadas mostram DVP persistente, uma intervenção geralmente é necessária, sobretudo se o neonato apresentar sinais clínicos relacionados com a DVP (p. ex., piora do estado clínico, fontanela abaulada, suturas alargadas, aumento rápido do POF). Tipicamente, instituímos tratamento quando a dilatação progressiva persiste por cerca de 2 semanas em neonatos com sinais clínicos,** embora seja necessário avaliar a taxa de dilatação ventricular e o tamanho dos ventrículos em cada caso a fim de decidir se o tratamento deve ser instituído mais cedo ou mais tarde. Um estudo retrospectivo sugeriu que o tratamento iniciado antes de o tamanho ventricular atingir o percentil 97 +4 mm resultou em

melhor prognóstico neurológico a longo prazo (34). Em geral, baseamo-nos em uma combinação de medidas do tamanho ventricular, taxa de DVP, índice resistivo (IR) (veja texto a seguir) e evolução clínica do neonato para decidir quando indiciar o tratamento, em vez de utilizar uma medida única do tamanho ventricular como limite superior (p. ex., percentil 97 +4 mm) (35). O tratamento deve começar com punções lombares (ou ventriculares) realizadas a cada 1 a 3 dias, de acordo com a taxa de dilatação ventricular e o efeito da remoção de LCR sobre o tamanho dos ventrículos. Sempre que possível, deve-se medir a pressão de abertura. Uma USTF realizada antes e depois da remoção de 10 a 15 mL de LCR por kg de peso corporal muitas vezes ajuda a estabelecer o diagnóstico de HPH e determinar o efeito da remoção de LCR na diminuição do tamanho ventricular. Se a DVP for rapidamente progressiva, punções diárias ou intervenção cirúrgica precoce podem ser necessárias (veja IV.E.4.f).

c. **A medição do IR ajuda a orientar o tratamento da HPH.** O IR é uma medida da resistência ao fluxo sanguíneo (veja fórmula a seguir), e, portanto, um IR alto pode indicar complacência intracraniana baixa e risco de hipoperfusão cerebral. Como as reduções da perfusão cerebral podem resultar em lesão cerebral isquêmica, utilizamos a medição do IR para ajudar a guiar o tratamento da HPH. **Obtém-se o IR medindo as velocidades do fluxo sanguíneo sistólico e diastólico** por US com Doppler (em geral, na artéria cerebral anterior) e calculando-o com a fórmula:

$$IR = \frac{(\text{sistólico} - \text{diastólico})}{\text{sistólico}}$$

em que "sistólico" refere-se à velocidade do fluxo sanguíneo sistólico e "diastólico", à velocidade do fluxo sanguíneo diastólico.

Uma elevação significativa do IR a partir dos níveis basais quando se aplica compressão delicada da fontanela pode indicar comprometimento hemodinâmico e a necessidade de remover LCR. Tipicamente, consideramos um aumento > 30% no IR sob compressão em comparação com o IR inicial, ou um IR inicial > 0,9, como indicação da necessidade de remover LCR (36).

d. A combinação do estado clínico do neonato, tamanho e formato ventriculares em USTF seriadas, medição da PIC por manometria, IR na US com Doppler e resposta à remoção de LCR deve ser usada para determinar **a necessidade e a freqüência dos procedimentos de remoção de LCR** ou outras intervenções para diminuir o volume de LCR intraventricular (Fig. 27B.1).

e. **Se o tratamento clínico acima não lograr êxito em reduzir o tamanho dos ventrículos e/ou a HPH for rapidamente progressiva, indica-se intervenção cirúrgica. Deve-se instalar uma derivação ventrículo-subgaleal (VSG), dispositivo de acesso ventricular (reservatório) ou drenagem ventricular externa.** Preferimos inserir uma derivação VSG porque (como um dreno ventricular) oferece drenagem contínua de LCR e, por conseguinte, o potencial de manter um tamanho ventricular e perfusão cerebral normais, em oposição à remoção intermitente de LCR por punções lombares ou ventriculares. Uma derivação VSG pode ser suficiente para drenagem adequada de LCR ao espaço subgaleal, embora freqüentemente por apenas dias ou semanas (37). Se a derivação VSG for insuficiente para obter drenagem adequada de LCR, pode-se remover LCR intermitentemente por uma agulha introduzida no reservatório da derivação VSG (ou dispositivo de acesso ventricular) a cada 1 a 3 dias, a exemplo das PL seriadas. A drenagem ventricular externa é menos favorecida por muitos neurocirurgiões em virtude da alta incidência de infecção, especialmente se o cateter não percorrer um túnel subcutâneo.

f. **A acetazolamida e a furosemida são inibidores da anidrase carbônica que podem ser usados para reduzir a produção de LCR. Contudo, seu uso combinado freqüentemente acarreta perturbações eletrolíticas e nefrocalcinose e pode estar associado a pior prognóstico neurológico a longo prazo** (38,39). **Por essas razões, o uso combinado da acetazolamida e furosemida foi proscrito.** Pode-se considerar o uso apenas da acetazolamida, porque ela mostrou-se eficaz como monoterapia em três de cinco neonatos em um pequeno estudo (40). Ela poderia ser utilizada nos casos em que a remoção intermitente de LCR é inadequada, ou para reduzir a freqüência de procedimentos de remoção intermitente de LCR, como, por exemplo, em neonatos muito pequenos ou criticamente enfermos nos quais uma punção ou procedimento cirúrgico encerraria risco inaceitavelmente alto. Deve-se ressaltar que a segurança e a eficácia da monoterapia com acetazolamida para a HPH não foram demonstradas em estudos grandes. A farmacoterapia isolada geralmente é ineficaz nos casos mais graves de HPH.

   i. **Logística.** A terapia diurética aceita inclui a acetazolamida (25–150 mg/kg/dia, 6/6 horas, por via intravenosa ou oral, dose inicial de 25 mg/kg/dia aumentada em 25 mg/kg/dia até no máximo 150 mg/kg/dia); furosemida (1–3 mg/kg/dia, a cada 6–12 horas, por via intravenosa ou oral, dose inicial de 1 mg/kg/dia); ou glicerol (4–8 mg/kg/dia, 6/6 horas). Deve-se utilizar a menor dose eficaz de acetazolamida e furosemida em virtude das preocupações com efeitos potencialmente tóxicos de doses altas de acetazolamida. Como o glicerol pode gerar alterações osmóticas marcantes, atualmente é usada apenas em crises. Raramente utilizamos qualquer um desses agentes na nossa assistência atual para HPH.

ii. **Efeitos colaterais e riscos.** Há uma série de efeitos colaterais e riscos comuns e significativos associados ao uso desses agentes. Os efeitos colaterais incluem acidose metabólica, anormalidades eletrolíticas, desidratação, transtorno gastrintestinal e hipercalciúria com risco de nefrocalcinose. Em conseqüência, monitoração cuidadosa e tratamento específico desses efeitos colaterais são essenciais. Os neonatos que recebem terapia prolongada com acetazolamida geralmente necessitam de reposição de sódio, potássio e bicarbonato, fornecida com maior conveniência na forma de solução oral de tricitratos (PolyCitra, ALZA) (citrato de Na, citrato de K e ácido cítrico, 2 mEq/mL baseado no citrato). A dose inicial é de 1 a 3 mEq/kg/dia dividida em 3 ou 4 doses. Se o K for desnecessário, usa-se Bicitra (ALZA) (citrato de Na e ácido cítrico, 1 mEq de Na e o equivalente de 1 mEq de bicarbonato [HCO_3]/mL). A dose inicial é 2 a 4 mEq/kg/dia dividida em 3 ou 4 doses. O objetivo é manter o HCO_3 sérico > 10 mEq/L.

Os neonatos sob tratamento prolongado com furosemida devem ser monitorados para nefrocalcinose com US renais seriadas. As relações Ca^{2+}/Cr urinárias devem ser medidas periodicamente, e valores > 0,21 sugerem um grau de hipercalciúria que poderia promover nefrocalcinose. O diagnóstico de hipercalciúria e nefrocalcinose, definido por ultra-sonografia renal ou relação Ca^{2+}/Cr, requer suspensão da terapia com diuréticos. A nefrocalcinose é um distúrbio reversível; portanto, a terapia com diuréticos pode se reinstituída em dose reduzida se não houver outras opções de tratamento da HPH. Por fim, como o nadir fisiológico do hematócrito tende a coincidir com a progressão da HPH e o volume sanguíneo total desses diminutos neonatos é pequeno, a monitoração dos eletrólitos nesses bebês pode resultar em anemia e maior necessidade de transfusão de hemoderivados.

g. A terapia fibrinolítica não se mostrou capaz de prevenir a HPH em cinco estudos separados de diferentes agentes fibrinolíticos (41). Um único estudo não-randomizado de drenagem contínua, irrigação e terapia fibrinolítica em 24 neonatos com HPH mostrou redução aparente da mortalidade, da necessidade de derivação permanente e da deficiência em comparação com controles históricos (42). Contudo, essa terapia radical de alto risco exige clínicos experientes e monitoração muito intensiva, e, portanto, deve ser reavaliada em estudos maiores antes que possa ser aplicada amplamente como tratamento rotineiro para recém-nascidos com HPH.

h. **Se a HPH persistir por > 4 semanas a despeito do tratamento clínico descrito anteriormente, uma derivação permanente geralmente será necessária.** Contudo, uma derivação VP permanente em geral só pode ser implantada em pacientes com peso > 1.500 a 2.000 g e estáveis o bastante para serem submetidos à cirurgia. Se o lactente pesar < 1.500 g, uma derivação VSG, drenagem externa ou dispositivo de acesso ventricular será necessário (se ainda não instalado) até que ele tenha ganhado peso suficiente para submeter-se à colocação da derivação VP.

i. **Raramente, a HPH recorre semanas ou meses depois, apesar da resolução aparente no período neonatal** (43). A monitoração do perímetro cefálico e da fontanela deve continuar após a alta.

5. O prognóstico a longo prazo dos neonatos com HMG/HIVe varia sobremodo de acordo com a intensidade da HIVe, complicações da HIVe ou outras lesões cerebrais, peso ao nascer/IG e outras enfermidades significativas que influenciam o desfecho neurológico. Diversos estudos recentes sugerem que neonatos pré-termo com HIVe graus 1–2 estão sob risco aumentado de paralisia cerebral e/ou deficiência cognitiva em comparação com aqueles sem HIVe (44–46). Contudo, até 50% das crianças nascidas com IG < 32 semanas têm dificuldades escolares, independentemente da ocorrência de HIVe, embora o risco seja claramente mais alto entre crianças e adolescentes com história de HIVe e baixo peso ao nascer/IG (47,48). Essas deficiências cognitivas provavelmente relacionam-se em parte com lesão coexistente da substância branca cerebral (isto é, LPV), que possui muitos dos mesmos fatores de risco da HMG/HIVe. Mostrou-se que neonatos com ventriculomegalia à USTF com ou sem HMG/HIVe correm risco mais alto de déficits neurológicos a longo prazo, provavelmente porque a ventriculomegalia leve é uma conseqüência da lesão da substância branca (49,50). Os estudos até o presente não conseguiram definir conclusivamente as contribuições distintas de HMG/HIVe pequena e lesão da substância branca cerebral, especialmente porque tais lesões freqüentemente coexistem e a última muitas vezes passa despercebida pela USTF. Os neonatos com HIVe grau 3 estão sob risco aumentado de deficiências cognitivas e motoras; contudo, muitos desses pacientes têm complicações da HIVe ou outras lesões neuropatológicas, como LPV, que provavelmente contribuem de maneira significativa para o desfecho neurológico. Os neonatos com HIVe grau 3 e aqueles com IHPV ("HIVe grau 4") freqüentemente são agrupados em estudos do prognóstico. Trabalhos recentes mostraram que a RM é superior à USTF para melhorar a detecção, a classificação e, por conseguinte, o prognóstico da HMG/HIVe e suas complicações associadas e outras lesões neuropatológicas, como lesão da substância branca periventricular (51–53).

Os recém-nascidos com duas complicações importantes de HIVe, a saber, IHPV e HPH, estão sob risco muito mais alto de deficiências neurológicas do que aqueles com apenas HIVe. Os neonatos com HPH que precisam de intervenção significativa freqüentemente manifestam diparesia espástica e deficiências cognitivas em decorrência de lesão bilateral da substância branca periventricular. Os neonatos com IHPV unilateral localizado podem apresentar hemiparesia espástica afetando o braço e a perna.

com deficiências cognitivas mínimas ou leves (51). Tetraparesia e déficits cognitivos expressivos (incluindo retardo mental) são mais prováveis se o IHPV for extenso ou bilateral, ou se também houver LPV (54). Além de deficiências cognitivas e motoras, os neonatos com HPH grave e/ou IHPV correm risco de deficiência visual cerebral e epilepsia (54).

V. LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR (LPV)

A. Etiologia e patogenia. A leucomalacia periventricular é uma lesão encontrada predominantemente no recém-nascido pré-termo, e provavelmente é a lesão neuropatológica que origina grande parte das dificuldades e deficiências cognitivas, motoras e sensoriais nas crianças que nascem prematuras. Contudo, lesão da substância branca com achados neurorradiológicos semelhantes à LPV no neonato pré-termo também foi observada em neonatos a termo (55) e em recém-nascidos a termo submetidos a reparo cirúrgico de cardiopatia congênita (56).

A **neuropatologia típica** de LPV foi descrita pela primeira vez em detalhes por Banker e Larroche no seu relato de 1962 sobre os achados histológicos em 51 necropsias (57). Eles descreveram as características clássicas da LPV: áreas bilaterais de necrose focal, gliose e ruptura e axônios, com os chamados "tacos e bolas de retração". Observou-se que a distribuição topográfica é na substância branca periventricular dorsolateral aos ventrículos laterais, principalmente anteriores ao corno frontal (ao nível do forame de Monro) e laterais ao corno occipital. Eles relataram que um episódio "anóxico" grave ocorrera em 50 dos 51 neonatos, que as lesões foram consistentemente detectadas na localização da zona de fronteira do suprimento vascular e que 75% do grupo nascera prematuramente. Portanto, eles sugeriram duas características-chave da patogenia da LPV, a saber (i) hipoxia-isquemia que afeta as regiões de zona de fronteira da substância branca e (ii) vulnerabilidade especial da substância branca periventricular no cérebro prematuro. Estudos neuropatológicos adicionais ampliaram essas observações iniciais, demonstrando que em muitos casos a LPV abrange áreas de necrose focal (que se tornam císticas) e uma lesão difusa da substância branca. A lesão difusa da substância branca consiste em astrócitos hipertróficos e perda de oligodendrócitos, e é seguida por redução global do volume de mielina da substância branca cerebral. Curiosamente, a análise volumétrica por RM demonstrou diminuição significativa dos volumes da substância cinzenta cortical e subcortical em recém-nascidos e crianças nascidos prematuramente (58–60). A despeito das reduções expressivas do volume de substância cinzenta medido por RM, existem poucos dados neuropatológicos demonstrando lesão neuronal franca em neonatos prematuros com LPV (61). Uma razão é que os estudos de necropsias possuem uma representação desproporcional de recém-nascidos com LPV grave, HIVe, HPH e/ou IHPV, em vez de LPV leve ou moderada. Ademais, a anormalidade neuronal pode advir de comprometimento do desenvolvimento neuronal cortical e subcortical resultante de lesão dos axônios ou neurônios da subcamada (*subplate neurons*) na substância branca (62), que podem ter um aspecto histológico sutil, exigindo exames microestruturais e imunocitoquímicos sofisticados para demonstrar a anormalidade.

Essa lesão distintiva da LPV encontrada na substância branca imatura de recém-nascidos prematuros provavelmente resulta da interação de múltiplos fatores patogênicos. **Diversos fatores importantes foram identificados até o presente: (i) fatores anatômicos vasculares, (ii) circulação cerebral passiva à pressão, (iii) vulnerabilidade intrínseca da substância branca cerebral do recém-nascido prematuro e (iv) infecção/inflamação** (63). Esses fatores serão discutidos sucintamente, a seguir. Banker e Larroche sugeriram originalmente que a LPV ocorreria nas regiões das zonas de fronteira vasculares na substância branca cerebral e que, por conseguinte, esperava-se que a isquemia afetasse preferencialmente essas zonas (57). Autores subseqüentes definiram melhor essas zonas por meio da injeção *post mortem* nos vasos sanguíneos para demonstrar a presença da fronteira vascular e zonas terminais na substância branca periventricular, onde a LPV é encontrada (64,65). Segundo, há evidências sugerindo a presença de circulação passiva à pressão em um subgrupo de neonatos prematuros (11,66). Além disso, um estudo de 32 neonatos mostrou incidência mais alta de LPV (bem como HIVe) em neonatos que demonstraram evidências de circulação passiva à pressão (67). Terceiro, a vulnerabilidade por imaturidade da substância branca periventricular é sugerida pelo achado de que a LPV é muito mais comum no prematuro do que no neonato a termo. Especificamente, a observação de que a lesão difusa da LPV afeta o oligodendrócito (com resultante perda de mielina), com preservação relativa de outros elementos celulares, sugere que o oligodendrócito imaturo é a célula mais vulnerável a lesão. Os oligodendrócitos imaturos são suscetíveis a lesão e morte celular apoptótica devido ao ataque por radicais livres (68,69) e mecanismos excitotóxicos mediados pelo receptor de glutamato (70). Propôs-se que a apoptose fosse o mecanismo de morte celular de um insulto isquêmico moderado; a necrose resulta de insultos isquêmicos graves. Portanto, há evidências celulares e bioquímicas em favor da hipótese original de que a substância branca do recém-nascido prematuro exibe vulnerabilidade à lesão hipóxico-isquêmica, o que resulta em LPV. Por fim, estudos epidemiológicos e experimentais sugerem um papel para a infecção e inflamação na patogenia da LPV. Estudos epidemiológicos mostraram uma associação entre infecção materna, amniorrexe prolongada, níveis de interleucina-6 no sangue do cordão umbilical e incidência aumentada de LPV (71), levando à hipótese de que a infecção materna pode ser um fator etiológico no desenvolvimento de LPV (72). Trabalhos experimentais mostraram que certas citocinas, como o interferon-γ, exercem um efeito citotóxico nos oligodendrócitos imaturos (73). Contudo, as citocinas também podem ser secretadas no contexto de hipoxia-isquemia (na ausência de infecção). Além disso, uma infecção e/ou citocinas podem acarretar isquemia-reperfusão, a qual pode causar lesão adicional dos oligo-

dendrócitos. Portanto, existem múltiplas vias pelas quais a infecção/inflamação poderia contribuir para a patogenia da LPV. Na maioria dos casos, a patogenia da LPV provavelmente envolve a interação de mais de um dos mecanismos patogênicos anteriormente descritos.

B. Apresentação clínica e diagnóstico. A LPV costuma ser uma lesão clinicamente silenciosa, evoluindo ao longo de dias a semanas com poucos ou nenhum sinal neurológico franco, até semanas ou meses depois quando a espasticidade é detectada, ou até mesmo em uma idade maior, quando as crianças apresentam-se com dificuldades cognitivas na escola. Na LPV grave, um observador atento pode detectar espasticidade dos membros inferiores na idade a termo ou antes. Contudo, **a LPV geralmente é diagnosticada no período neonatal por USTF, ou menos comumente por RM** (74). A evolução da ecogenicidade na substância branca periventricular durante as primeiras semanas após o nascimento, com ou sem cistos (que são anecóicos), é a descrição clássica da LPV na ultra-sonografia. Ventriculomegalia devida a atrofia da substância branca periventricular (isto é, perda de volume) freqüentemente está presente dentro de semanas. A ventriculomegalia está associada a risco aumentado de PC (49), sugerindo que a ventriculomegalia sem anormalidades radiologicamente evidentes da substância branca também pode indicar a presença de LPV. Estudos que correlacionaram os dados de ultra-sonografia e necropsia demonstraram que a incidência de LPV é subestimada pelo ultra-som transfontanela, a técnica mais amplamente usada para diagnosticar anormalidades cerebrais no recém-nascido pré-termo (75,76). Vários estudos mostraram que a RM é mais sensível que a USTF para a detecção de LPV, especialmente da forma não-cística de LPV (74,77,78). Contudo, é difícil definir a incidência real de LPV, pois um estudo recente relatou intensidade anormal do sinal dentro da substância branca no exame de RM na idade a termo em 80% dos neonatos nascidos entre 23 e 30 semanas de IG (79). Não se mostrou que essa hiperintensidade difusa do sinal na RM pesada em T2 correlacione-se neuropatologicamente com LPV comprovada, porém existe alguma correlação entre esse achado da RM e atraso leve do desenvolvimento aos 18 meses de idade (79). O uso rotineiro de exames de RM para todos os neonatos prematuros não foi recomendado (80), embora possa ser útil em alguns neonatos prematuros de alto risco. Provavelmente é mais útil realizar a RM próximo da idade a termo, caso se planeje obter a RM durante o período neonatal. Uma RM de crânio pode ser útil para confirmar a LPV suspeita clinicamente e no lactente maior ou na criança nascida prematuramente que se apresentar com dificuldades cognitivas, motoras e/ou sensoriais.

C. Tratamento. Atualmente não existem medicamentos nem terapias disponíveis para o tratamento específico da LPV durante o período neonatal. Os esforços atuais visam à prevenção, com base no conhecimento dos vários fatores de risco e mecanismos patogênicos anteriormente descritos. A manutenção da perfusão cerebral normal deve ser tentada por manejo cuidadoso da hemodinâmica sistêmica (p. ex., pressão arterial), volume intravascular, oxigenação e ventilação, e prevenção de alterações súbitas na hemodinâmica sistêmica. Deve-se salientar que há controvérsia em torno do manejo da pressão arterial no recém-nascido prematuro, e que uma pressão arterial normal não necessariamente significa perfusão cerebral normal, dada a deficiência conhecida da auto-regulação da pressão cerebral em alguns neonatos prematuros (66). A prevenção e o tratamento imediato de infecções também podem minorar a LPV, embora nenhum estudo tenha mostrado conclusivamente qualquer efeito dessas intervenções. O tratamento da LPV após a alta da UTIN visa à identificação de quaisquer deficiências cognitivas, sensoriais ou motoras e terapias apropriadas para tais deficiências, descritas no texto subseqüente. Estudos promissores de estratégias neuroprotetoras para prevenir ou minorar a LPV estão sendo realizados em modelos com animais (68,70), porém estudos humanos de tais agentes provavelmente só ocorrerão dentro de alguns anos.

D. Prognóstico. A LPV é a principal causa das deficiências cognitivas, comportamentais, motoras e sensoriais encontradas em crianças nascidas com IG < 32 semanas (81). Há uma incidência de PC de aproximadamente 10% e de dificuldades escolares de 50% em crianças nascidas prematuramente, as quais decorrem principalmente de LPV, e o IHPV é a outra lesão cerebral que contribui significativamente para déficits neurológicos. A incidência de deficiências neurológicas aumenta inversamente com a IG ao nascimento. Por exemplo, um estudo de neonatos de extremamente baixo peso ao nascer (< 1.000 g) mostrou que apenas 30% dessas crianças tinham desempenho apropriado ao ano escolar sem apoio extra aos 8 anos de idade (47). De modo semelhante, a incidência de PC é muito mais alta em crianças nascidas com prematuridade extrema, ocorrendo em cerca de 20% daquelas nascidas com IG ≤ 26 semanas, mas em apenas 4% daquelas nascidas com IG de 32 semanas (45,82). Diparesia espástica é a forma de PC mais comum em crianças nascidas prematuramente (45), porque a LPV afeta tipicamente a substância branca periventricular mais próxima dos ventrículos. Os axônios que servem aos membros inferiores localizam-se mais perto do ventrículo, os axônios dos membros superiores estão situados lateralmente a eles e os da musculatura facial estão mais distantes do ventrículo. Portanto, a LPV produz tônus anormal (geralmente espasticidade) e fraqueza predominantemente nos membros inferiores, e os membros superiores e a face demonstram anormalidades mais leves. A visão também pode ser afetada pela LPV, pois as radiações ópticas que servem aos campos visuais inferiores percorrem a substância branca dorsolateral aos cornos occipitais, que é freqüentemente afetada pela LPV (83). Alguns neonatos prematuros apresentam retinopatia da prematuridade que afeta a visão, mas a LPV e outras lesões cerebrais isoladas podem acarretar estrabismo, nistagmo, déficits dos campos visuais e dificuldades da percepção, os quais podem ser reconhecidos somente na idade escolar ou depois (84). Por fim, as crianças com LPV grave podem manifestar epilepsia, embora esta esteja mais comumente relacionada com IHPV.

Referências

1. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: WB Saunders, 2001:428–496.
2. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Subdural, primary subarachnoid, intracerebellar, intraventricular (term infant), and miscellaneous. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: WB Saunders, 2001:397–427.
3. Chamnanvanakij S, Rollins N, Perlman JM. Subdural hematoma in term infants. *Pediatr Neurol* 2002; 26:301–304.
4. Perrin RG, Rutka JT, Drake JM, et al. Management and outcomes of posterior fossa subdural hematomas in neonates. *Neurosurgery* 1997; 40:1190–1199; discussion 1199–1200.
5. Huang AH, Robertson RL. Spontaneous superficial parenchymal and leptomeningeal hemorrhage in term neonates. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25:469–475.
6. Bodensteiner JB, Johnsen SD. Cerebellar injury in the extremely premature infant: Newly recognized but relatively common outcome. *J Child Neurol* 2005; 20:139–142.
7. Roland EH, Flodmark O, Hill A. Thalamic hemorrhage with intraventricular hemorrhage in the full-term newborn. *Pediatrics* 1990; 85:737–742.
8. Goddard-Finegold J, Armstrong D, Zeller RS. Intraventricular hemorrhage, following volume expansion after hypovolemic hypotension in the newborn beagle. *J Pediatr* 1982; 100:796–799.
9. Hill A, Perlman JM, Volpe JJ. Relationship of pneumothorax to occurrence of intraventricular hemorrhage in the premature newborn. *Pediatrics* 1982; 69:144–149.
10. Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med* 1983; 309:204–209.
11. Lou H, Lassen N, Friis-Hansen B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr* 1979; 94:118–121.
12. Pryds O, Greisen G, Lou H, et al. Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr* 1989; 115:638–645.
13. Taylor GA. Effect of germinal matrix hemorrhage on terminal vein position and patency. *Pediatr Radiol* 1995; 25(Suppl 1):S37–S40.
14. Bassan H, Feldman HA, Limperopoulos C, et al. Periventricular hemorrhagic infarction: Risk factors and neonatal outcome. *Pediatr Neurol* 2006; 35:85–92.
15. Larroche JC. Post-haemorrhagic hydrocephalus in infancy anatomical study. *Biol Neonate* 1972; 20:287–299.
16. Whitelaw A, Thoresen M, Pople I. Posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86:F72–F74.
17. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: New theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev* 2004; 27:145–165.
18. Bejar R, Saugstad OD, James H, et al. Increased hypoxanthine concentrations in cerebrospinal fluid of infants with hydrocephalus. *J Pediatr* 1983; 103:44–48.
19. da Silva M, Drake J, Lemaire C, et al. High-energy phosphate metabolism in a neonatal model of hydrocephalus before and after shunting. *J Neurosurg* 1994; 81:544–553.
20. da Silva MC, Michowicz S, Drake JM, et al. Reduced local cerebral blood flow in periventricular white matter in experimental neonatal hydrocephalus-restoration with CSF shunting. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15:1057–1065.
21. Del Bigio MR, Zhang YW. Cell death, axonal damage, and cell birth in the immature rat brain following induction of hydrocephalus. *Exp Neurol* 1998; 154:157–169.
22. Savman K, Nilsson UA, Blennow M, et al. Non-protein-bound iron is elevated in cerebrospinal fluid from preterm infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *Pediatr Res* 2001; 49:208–212.
23. Fukumizu M, Takashima S, Becker L. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus: Neuropathologic and immunohistochemical studies. *Pediatr Neurol* 1995; 13:230–234.
24. du Plessis AJ. Posthemorrhagic hydrocephalus and brain injury in the preterm infant: Dilemmas in diagnosis and management. *Semin Pediatr Neurol* 1998; 5:161–179.
25. Whitelaw A, Rosengren L, Blennow M. Brain specific proteins in posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84:F90–F91.
26. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: Natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87:F37–F41.
27. Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92:529–534.
28. Perlman JM, Goodman S, Kreusser KL, et al. Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1985; 312:1353–1357.
29. Ehle A, Sklar F. Visual evoked potentials in infants with hydrocephalus. *Neurology* 1979; 29:1541–1544.
30. De Vries LS, Pierrat V, Minami T, et al. The role of short latency somatosensory evoked responses in infants with rapidly progressive ventricular dilatation. *Neuropediatrics* 1990; 21:136–139.
31. Soul JS, Eichenwald E, Walter G, et al. CSF removal in infantile posthemorrhagic hydrocephalus results in significant improvement in cerebral hemodynamics. *Pediatr Res* 2004; 55:872–876.

32. Del Bigio MR, Kanfer JN, Zhang YW. Myelination delay in the cerebral white matter of immature rats with kaolin-induced hydrocephalus is reversible. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56:1053–1066.
33. del Bigio MR, Crook CR, Buist R. Magnetic resonance imaging and behavioral analysis of immature rats with kaolin-induced hydrocephalus: Pre- and postshunting observations. *Exp Neurol* 1997; 148:256–264.
34. de Vries LS, Liem KD, van Dijk K, et al. Early versus late treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation: Results of a retrospective study from five neonatal intensive care units in The Netherlands. *Acta Paediatr* 2002; 91:212–217.
35. Levene M I. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child* 1981; 56:900–904.
36. Taylor GA, Madsen JR. Neonatal hydrocephalus: Hemodynamic response to fontanelle compression–correlation with intracranial pressure and need for shunt placement. *Radiology* 1996; 201:685–689.
37. Rahman S, Teo C, Morris W, et al. Ventriculosubgaleal shunt: A treatment option for progressive posthemorrhagic hydrocephalus [see comments]. *Childs Nerv Syst* 1995; 11:650–654.
38. International PHVD Drug Trial Group. International randomised controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthaemorrhagic ventricular dilatation in infancy. *Lancet* 1998; 352:433–440.
39. Kennedy CR, Ayers S, Campbell MJ, et al. Randomized, controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthemorrhagic ventricular dilation in infancy: Follow-up at 1 year. *Pediatrics* 2001; 108:597–607.
40. Mercuri E, Faundez JC, Cowan F, et al. Acetazolamide without frusemide in the treatment of post-haemorrhagic hydrocephalus. *Acta Paediatr* 1994; 83:1319–1321.
41. Haines SJ, Lapointe M. Fibrinolytic agents in the management of posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: The evidence. *Childs Nerv Syst* 1999; 15:226–234.
42. Whitelaw A, Pople I, Cherian S, et al. Phase 1 trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in newborn infants by drainage, irrigation, and fibrinolytic therapy. *Pediatrics* 2003; 111:759–765.
43. Perlman JM, Lynch B, Volpe JJ. Late hydrocephalus after arrest and resolution of neonatal post- hemorrhagic hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32:725–729.
44. Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early Hum Dev* 2005; 81:909–916.
45. Ancel PY, Livinec F, Larroque B, et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: The EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* 2006; 117:828–835.
46. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, et al. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: Effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006; 149:169–173.
47. Bowen JR, Gibson FL, Hand PJ. Educational outcome at 8 years for children who were born extremely prematurely: A controlled study. *J Paediatr Child Health* 2002; 38:438–444.
48. van de Bor M, den Ouden L. School performance in adolescents with and without periventricular-intraventricular hemorrhage in the neonatal period. *Semin Perinatol* 2004; 28:295–303.
49. Allan WC, Vohr B, Makuch RW, et al. Antecedents of cerebral palsy in a multicenter trial of indomethacin for intraventricular hemorrhage [see comments]. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:580–585.
50. Vollmer B, Roth S, Riley K, et al. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with ventricular dilatation with and without associated haemorrhage. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48:348–352.
51. De Vries LS, Groenendaal F, van Haastert IC, et al. Asymmetrical myelination of the posterior limb of the internal capsule in infants with periventricular haemorrhagic infarction: An early predictor of hemiplegia. *Neuropediatrics* 1999; 30:314–319.
52. Valkama AM, Paakko EL, Vainionpaa LK, et al. Magnetic resonance imaging at term and neuromotor outcome in preterm infants. *Acta Paediatr* 2000; 89:348–355.
53. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, et al. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006; 355:685–694.
54. Bassan H, Benson CB, Limperopoulos C, et al. Ultrasonographic features and severity scoring of periventricular hemorrhagic infarction in relation to risk factors and outcome. *Pediatrics* 2006; 117:2111–2118.
55. Kwong KL, Wong YC, Fong CM, et al. Magnetic resonance imaging in 122 children with spastic cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2004; 31:172–176.
56. Galli KK, Zimmerman RA, Jarvik GP, et al. Periventricular leukomalacia is common after neonatal cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:692–704.
57. Banker B, Larroche J. Periventricular leukomalacia of infancy. *Arch Neurol* 1962; 7:386–410.
58. Peterson BS, Vohr B, Staib LH, et al. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *JAMA* 2000; 284:1939–1947.
59. Abernethy LJ, Cooke RW, Foulder-Hughes L. Caudate and hippocampal volumes, intelligence, and motor impairment in 7-year-old children who were born preterm. *Pediatr Res* 2004; 55:884–893.
60. Inder TE, Warfield SK, Wang H, et al. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* 2005; 115:286–294.
61. Marin-Padilla M. Developmental neuropathology and impact of perinatal brain damage. II: white matter lesions of the neocortex. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56:219–235.
62. Volpe JJ. Encephalopathy of prematurity includes neuronal abnormalities. *Pediatrics* 2005; 116:221–225.
63. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001; 50:553–562.

64. Takashima S, Tanaka K. Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia. *Arch Neurol* 1978; 35:11–16.
65. De Reuck JL. Cerebral angioarchitecture and perinatal brain lesions in premature and full-term infants. *Acta Neurol Scand* 1984; 70:391–395.
66. Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, et al. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res* 2007; 61:467–473.
67. Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics* 2000; 106:625–632.
68. Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA, et al. Vulnerability of oligodendroglia to glutamate: pharmacology, mechanisms, and prevention. *J Neurosci* 1993; 13:1441–1453.
69. Back SA, Gan X, Li Y, et al. Maturation-dependent vulnerability of oligodendrocytes to oxidative stress-induced death caused by glutathione depletion. *J Neurosci* 1998; 18:6241–6253.
70. Follett PL, Deng W, Dai W, et al. Glutamate receptor-mediated oligodendrocyte toxicity in periventricular leukomalacia: a protective role for topiramate. *J Neurosci* 2004; 24:4412–4420.
71. Yoon BH, Romero R, Yang SH, et al. Interleukin-6 concentrations in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1433–1440.
72. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997; 42:1–8.
73. Baerwald KD, Popko B. Developing and mature oligodendrocytes respond differently to the immune cytokine interferon-gamma. *J Neurosci Res* 1998; 52:230–239.
74. Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics* 2001; 107:719–727.
75. Hope PL, Gould SJ, Howard S, et al. Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesions in the brains of very preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30:457–471.
76. Carson SC, Hertzberg BS, Bowie JD, et al. Value of sonography in the diagnosis of intracranial hemorrhage and periventricular leukomalacia: a postmortem study of 35 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11:677–683.
77. Roelants-van Rijn AM, Groenendaal F, Beek FJ, et al. Parenchymal brain injury in the preterm infant: comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopmental outcome. *Neuropediatrics* 2001; 32:80–89.
78. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, et al. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:805–809.
79. Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, et al. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics* 2006; 118:536–548.
80. Ment LR, Bada HS, Barnes P, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002; 58:1726–1738.
81. Volpe JJ. Cerebral white matter injury of the premature infant-more common than you think. *Pediatrics* 2003; 112:176–180.
82. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, et al. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:378–384.
83. Jacobson L, Lundin S, Flodmark O, et al. Periventricular leukomalacia causes visual impairment in preterm children. A study on the aetiologies of visual impairment in a population-based group of preterm children born 1989-95 in the county of Varmland, Sweden. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76:593–598.
84. Jacobson L, Ygge J, Flodmark O, et al. Visual and perceptual characteristics, ocular motility and strabismus in children with periventricular leukomalacia. *Strabismus* 2002; 10:179–183.

27C ASFIXIA PERINATAL

Lisa M. Adcock e Lu-Ann Papile

I. **ASFIXIA PERINATAL** refere-se a um distúrbio de prejuízo da troca gasosa que, se persistente, suscita hipoxemia e hipercapnia fetais. Ocorre durante o primeiro e segundo estágios do trabalho de parto e é identificada por acidose fetal, detectada no sangue arterial umbilical. Desconhece-se o pH na artéria umbilical que define a asfixia como sendo de grau suficiente para causar lesão cerebral. Embora a definição mais amplamente aceita seja um pH < 7,0, até mesmo com esse grau de acidose a probabilidade de lesão cerebral é baixa. Os seguintes termos podem ser utilizados na avaliação de um recém-nascido a termo sob risco de lesão cerebral no período perinatal:

A. **Depressão neonatal** é um termo genérico que descreve o neonato que apresenta transição prolongada do ambiente intra-uterino para o extra-uterino. Esses neonatos geralmente recebem baixos escores de Apgar de 1 e 5 minutos.

B. **Encefalopatia neonatal** é um termo clínico que descreve um estado neurocomportamental anormal, o qual consiste em nível reduzido de consciência e anormalidades do tônus neuromotor. Começa tipicamente no primeiro dia pós-natal e pode estar associada a atividade semelhante a crises epilépticas, hipoventilação ou apnéia, reflexos primitivos deprimidos e aparecimento de reflexos do tronco encefálico. **Não** significa uma etiologia específica, tampouco reflete lesão neurológica irreversível.

C. **Encefalopatia hipóxico-isquêmica (EHI)** é um estado neurocomportamental anormal em que o mecanismo patogênico predominante é a redução do fluxo sanguíneo cerebral.

D. **Lesão cerebral hipóxico-isquêmica** refere-se à neuropatologia atribuível a hipoxia e/ou isquemia evidenciadas por anormalidades bioquímicas (como a creatinoquinase sérica ligada ao cérebro [CK-BB]), eletrofisiológicas (EEG), neurorradiológicas (ultra-sonografia transfontanela [USTF], ressonância magnética [RM], tomografia computadorizada [TC]) ou *post mortem*.

II. **INCIDÊNCIA.** A freqüência de asfixia perinatal é de aproximadamente 1 a 1,5% dos nascidos vivos no Hemisfério Ocidental, e está inversamente relacionada com a idade gestacional e o peso ao nascer. Ocorre em 0,5% dos nascidos vivos com > 36 semanas de gestação e responde por 20% das mortes perinatais (50% se os natimortos forem incluídos). Observa-se incidência mais alta em recém-nascidos a termo de mães diabéticas, neonatos com crescimento intra-uterino restrito, aqueles em apresentação pélvica e neonatos pós-termo.

III. **ETIOLOGIA.** Em recém-nascidos a termo, 90% dos eventos de asfixia ocorrem no período anteparto ou intraparto em decorrência de comprometimento da troca gasosa através da placenta, que leva a redução da oferta de oxigênio (O_2) e da remoção de dióxido de carbono (CO_2) e H^+ do feto. Os demais eventos ocorrem no período pós-parto e geralmente advêm de anormalidades pulmonares, cardiovasculares ou neurológicas.

A. Os fatores que elevam o risco de asfixia perinatal incluem os seguintes:
1. Deficiência da oxigenação materna.
2. Redução do fluxo sanguíneo da mãe para a placenta.
3. Redução do fluxo sanguíneo da placenta para o feto.
4. Diminuição da troca gasosa através da placenta ou ao nível dos tecidos fetais.
5. Aumento das necessidades fetais de O_2.

B. As etiologias da hipoxia-isquemia perinatal compreendem:
1. Fatores maternos: hipertensão (aguda ou crônica), infecção, diabetes, hipotensão, doença vascular, uso de drogas e hipoxia devida a doenças pulmonares, cardíacas ou neurológicas.
2. Fatores placentários: infarto, fibrose, descolamento prematuro ou hidropisia.
3. Ruptura uterina.
4. Acidentes com o cordão umbilical: prolapso, emaranhamento, nó verdadeiro, compressão.
5. Anormalidades dos vasos umbilicais.
6. Fatores fetais: anemia, infecção, miocardiopatia, hidropisia, insuficiência cardíaca/circulatória grave.
7. Fatores neonatais: hipoxia neonatal grave devida a cardiopatias congênitas cianóticas, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN), miocardiopatia, outras formas de choque cardiogênico e/ou séptico neonatal.

IV. **FISIOPATOLOGIA**

A. Eventos que ocorrem durante o curso normal do parto levam a maioria dos bebês a nascer com pouca reserva de O_2. Incluem os seguintes:
1. Redução do fluxo sanguíneo para a placenta em decorrência das contrações uterinas, um certo grau de compressão do cordão umbilical, desidratação materna, alcalose materna devida a hiperventilação.
2. Redução do transporte de O_2 para o feto em conseqüência da redução do fluxo sanguíneo placentário.

3. Aumento do consumo de O_2 na mãe e no feto.

B. Durante o parto complicado por um evento hipóxico-isquêmico, as seguintes alterações podem ocorrer:
   1. Com **asfixia breve**, há aumento transitório seguido por redução da freqüência cardíaca (FC), elevação discreta da pressão arterial (PA), aumento da pressão venosa central (PVC) e essencialmente nenhuma alteração no débito cardíaco (DC). Isso acarreta redistribuição do DC, com maior proporção seguindo para o cérebro, coração e glândulas supra-renais (reflexo de mergulho).
   2. Com **asfixia prolongada**, o fluxo sanguíneo cerebral torna-se dependente da PA sistêmica (perda da auto-regulação vascular cerebral). A diminuição do DC induz hipotensão e menor fluxo sanguíneo cerebral, resultando em metabolismo anaeróbico e subseqüente insuficiência de energia intracelular devido ao aumento da utilização da glicose no cérebro e queda na concentração de glicogênio, fosfocreatina e trifosfato de adenosina (ATP).
   3. A dilatação vascular induzida por hipoxia aumenta a disponibilidade de glicose, pelo menos transitoriamente, e o metabolismo anaeróbico produz ácido láctico.

C. As alterações celulares decorrem da redução da fosforilação oxidativa e da produção de ATP. Essa insuficiência de energia compromete a função da bomba de íons, causando acúmulo de Na^+, Cl^-, H_2O e Ca^{2+} intracelulares; K^+ extracelular; e neurotransmissores aminoácidos excitatórios (AAE) (p. ex., glutamato). A deficiência da fosforilação oxidativa pode ocorrer durante o episódio asfíxico primário, bem como durante a insuficiência de energia secundária que geralmente ocorre 6 a 24 horas após o insulto desencadeador. A morte celular pode ser imediata ou tardia, e apoptótica ou necrótica.
   1. A **morte neuronal imediata** pode resultar de sobrecarga osmótica intracelular de Na^+ e Ca^{2+}, conforme a ação excessiva de AAE nos receptores inotrópicos de glutamato (como o receptor *N*-metil-D-aspartato [NMDA]).
   2. A **morte neuronal tardia** advém da ativação incontrolada de enzimas e sistemas de segundos mensageiros dentro da célula (p. ex., lipases dependentes de Ca^{2+}, proteases e caspases); perturbação do transporte de elétrons na cadeia respiratória mitocondrial; geração de radicais livres e leucotrienos; geração de óxido nítrico (NO) através da NO sintase; ou depleção das reservas de energia.
   3. Os AAE também podem ativar os canais do receptor α-3-hidroxi-5-metil-isoxazol (AMPA), levando à morte das **células progenitoras dos oligodendrócitos**.
   4. A **reperfusão** de tecido previamente isquêmico pode causar lesão ao promover a formação excessiva de espécies reativas de oxigênio (p. ex., superóxido, peróxido de hidrogênio, hidroxila, oxigênio singleto), que podem sobrepujar os mecanismos de remoção endógenos, desse modo lesionando os lipídios, as proteínas e os ácidos nucléicos celulares, bem como a barreira hematoencefálica. Isso pode acarretar influxo de neutrófilos que, juntamente com a microglia ativada, libera citocinas nocivas (p. ex., interleucina 1-β [IL-1 β] e fator de necrose tumoral α [TNF-α]).

V. DIAGNÓSTICO

A. A **avaliação do risco perinatal** inclui a identificação de problemas maternos ou fetais preexistentes que possam predispor a asfixia perinatal (veja lista precedente) e das condições placentárias e fetais variáveis (veja o Cap. 1) de acordo com o exame ultra-sonográfico, o perfil biofísico, os testes sem estresse e a medição do estriol urinário.

B. A **apresentação clínica** pode ser variável. Cenários clínicos comuns abrangem um recém-nascido pós-termo com asfixia, aspiração de mecônio, hipertensão pulmonar, pneumotórax ou tocotraumatismo.

C. **Baixos escores de Apgar** e necessidade de ressuscitamento na sala de parto são achados comuns porém inespecíficos. Muitos elementos do escore de Apgar dizem respeito à integridade cardiovascular, e **não** à função neurológica.
   1. Além de asfixia perinatal, o diagnóstico diferencial de um neonato a termo com escore de Apgar ≤ 3 por > 5 minutos inclui depressão por anestesia ou analgesia materna; traumatismo; insultos metabólicos ou infecciosos; distúrbios neuromusculares; e malformações cardíacas, pulmonares ou do sistema nervoso central (SNC).
   2. Se o escore de Apgar for > 6 aos 5 minutos, a asfixia perinatal é improvável.

D. **Gasometria arterial** no sangue do cordão umbilical ou na primeira amostra sanguínea.
   Os critérios dos gases sanguíneos que definem a asfixia capaz de causar lesão cerebral são incertos.
   1. Em uma coorte populacional de 17.000 recém-nascidos a termo, o pH médio na artéria umbilical foi de 7,24 ± 0,07 e o excesso de bases (EB), −5,6 ± 0,3 mmol/L. Um pH arterial umbilical $< 7,0$ esteve presente em apenas 0,4%. Desses neonatos, o escore de Apgar aos 5 minutos foi < 7 em 31% e < 3 em 8,5%. O risco de desfecho adverso era mais alto se a acidose fosse puramente metabólica ou mista.
   2. Em outro estudo, mediu-se o déficit de bases em neonatos a termo que apresentavam anormalidades hemodinâmicas, respiratórias ou neurológicas persistentes aos 30 minutos de idade. A acidose metabólica com déficit de bases igual ou maior que 14 mmol/L teve sensibilidade de 73,2% e especificidade de 82% para predizer encefalopatia neonatal moderada ou grave. Em dois grandes estudos clínicos randomizados de hipotermia para encefalopatia hipóxico-isquêmica neonatal, acidose grave foi definida como pH $\leq 7,0$ ou déficit de bases ≥ 16 mmol/L.

VI. EHI.
O diagnóstico de EHI perinatal requer um exame neurológico anormal no primeiro dia após o nascimento. É importante ressaltar que nenhuma anormalidade neurológica diagnosticada mais tarde na infância (p. ex.,

paralisia cerebral [PC]) pode ser atribuída a asfixia perinatal na ausência de evidências no período neonatal imediato de anormalidade neurológica e disfunção acentuada de múltiplos órgãos.

A. O espectro clínico da EHI é descrito como leve, moderada e grave (veja o Quadro 27C.1, Estágios de EHI de Sarnat). Os recém-nascidos podem evoluir de encefalopatia leve para moderada e/ou grave ao longo de 72 horas após o insulto hipóxico-isquêmico.

B. O diagnóstico de encefalopatia neonatal inclui uma série de etiologias além de hipoxia-isquemia perinatal. A asfixia pode ser suspeitada e a EHI razoavelmente incluída no diagnóstico diferencial de depressão neonatal, coma ou disfunção neurológica a termo se os seguintes achados estiverem documentados:

1. Escore de Apgar ≤ 3 aos > 5 minutos.
2. FC fetal < 60 batimentos/minuto.
3. Acidose antenatal prolongada (> 1 hora).
4. Crises epilépticas nas primeiras 24 a 48 horas após o nascimento (50% das crises **não** decorrem de asfixia).
5. Padrão de surto-supressão no eletroencefalograma (EEG).
6. Necessidade de ventilação com pressão positiva por > 1 minuto ou primeiro choro retardado em > 5 minutos.

VII. OUTRAS CONSIDERAÇÕES NEUROLÓGICAS

A. A **elevação da pressão intracraniana (PIC)**, definida como > 10 mm Hg, ou edema cerebral deve ser considerado um **efeito** em vez de **causa** de lesão cerebral. O edema cerebral atinge seu máximo 36 a 72 horas após o insulto. Com freqüência, reflete necrose cerebral prévia extensa em vez de tumefação de células intactas, tornando-o associado a um prognóstico uniformemente reservado. Os esforços para reduzir a PIC e o edema cerebral (fenobarbital em altas doses, esteróides, manitol e outras soluções hipertônicas) não influenciam o prognóstico.

B. **Crises epilépticas** são descritas em 20 a 50% dos neonatos com EHI, e geralmente começam entre 6 e 24 horas após o insulto. São observadas com maior freqüência na EHI no estágio 2 de Sarnat, raramente no estágio 3 de Sarnat e quase nunca no estágio 1 de Sarnat.

1. As crises epilépticas na EHI costumam ser sutis, tônicas ou clônicas multifocais. Crises generalizadas são incomuns em virtude da mielinização e sinaptogênese relativamente imaturas do cérebro neonatal. Pode ser difícil distinguir entre crises multifocais e abalos (mioclonias segmentares rítmicas) nos estágios 1 e 2 de EHI. São distinguíveis segurando-se o membro afetado e mudando-se a tensão no receptor de estiramento muscular por meio de flexão ou extensão ligeira da articulação. Essa manobra deve interromper o clono, enquanto nas crises verdadeiras o examinador continua a sentir com a mão os movimentos clônicos.
2. As crises epilépticas podem ser acompanhadas de taxa metabólica cerebral elevada, o que poderia aumentar a lesão cerebral.
3. As crises epilépticas podem comprometer a ventilação e oxigenação, especialmente nos neonatos que não estão sob ventilação mecânica. Nos recém-nascidos sob bloqueio músculo-esquelético para ventilação mecânica, as crises epilépticas podem manifestar-se por alterações abruptas na PA, FC e oxigenação.
4. As crises epilépticas associadas à EHI são freqüentemente muito difíceis de controlar. A ocorrência de lesão cerebral secundária apenas a crises epilépticas, na ausência de anormalidades metabólicas ou cardiopulmonares, é controversa.

VIII. DISFUNÇÃO DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS.

Outros sistemas orgânicos, além do cérebro, geralmente exibem evidências de lesão por asfixia.

A. Em alguns casos, o cérebro pode ser o único órgão que exibe disfunção após a asfixia. Em uma série de 57 neonatos, EHI ocorreu sem envolvimento de outro sistema em 14 (24,5%).

B. A variedade do envolvimento orgânico na asfixia perinatal difere entre as séries, dependendo em parte das definições utilizadas para asfixia e disfunção orgânica.

1. Em um estudo retrospectivo de 130 neonatos a termo com asfixia, a proporção daqueles com disfunção orgânica foi: renal 70%, cardiovascular 62%, pulmonar 86%, hepático 85%. Os neonatos foram diagnosticados com asfixia se necessitassem de ventilação mecânica ao nascimento, exibissem encefalopatia e tivessem um ou mais dos seguintes: (i) escore de Apgar aos 5 minutos < 5, (ii) déficit de bases $\geq$ 16 mmol/L documentado na primeira hora de vida e (iii) retardo do esforço respiratório por 5 minutos de vida ou mais.
2. Em outra série de 152 neonatos a termo asfixiados seguidos prospectivamente, complicações neurológicas e sistêmicas ocorreram, respectivamente, em 43 e 57%. A disfunção orgânica abrangeu anormalidades respiratórias em 39%, infecção em 17% e intolerância gastrintestinal em 15%. Os neonatos recebiam o diagnóstico de asfixia se tivessem sofrimento fetal, depressão ao nascimento e acidose metabólica.

C. Supõe-se que a disfunção de múltiplos órgãos seja secundária ao "reflexo de mergulho" (veja IV.B.1).

1. O **rim** é o órgão mais comumente afetado na asfixia perinatal. O túbulo proximal renal é especialmente suscetível a hipoperfusão, levando a necrose tubular aguda (NTA) (veja o Cap. 31).
2. A disfunção **cardíaca** é causada por isquemia miocárdica transitória. O ECG pode mostrar infradesnivelamento de ST no precórdio intermédio e inversão da onda T no precórdio esquerdo. Os achados

QUADRO 27C.1 Estágios de Encefalopatia Hipóxico-isquêmica de Sarnat e Sarnat*

Estágio	Estágio 1 (Leve)	Estágio 2 (Moderada)	Estágio 3 (Grave)
Nível de consciência	Hiperalerta; irritável	Letárgico ou embotado	Estuporoso, comatoso
Controle neuromuscular:	Desinibido, hiperativo	Movimentos espontâneos reduzidos	Movimentos espontâneos diminuídos ou ausentes
Tônus muscular	Normal	Hipotonia leve	Flácido
Postura	Flexão distal leve	Flexão distal forte	Descerebração intermitente
Reflexos de estiramento	Hiperativos	Hiperativos, desinibidos	Reduzidos ou abolidos
Mioclonias segmentares	Presentes ou ausentes	Presentes	Ausentes
Reflexos complexos:	Normais	Suprimidos	Ausentes
Sucção	Fraca	Fraca ou ausente	Ausente
Moro	Forte, limiar baixo	Fraco, limiar alto e incompleto	Ausente
Oculovestibular	Normal	Hiperativo	Fraco ou ausente
Tônico-cervical	Discreto	Forte	Ausente
Função autonômica:	Simpática generalizada	Parassimpática generalizada	Ambos os sistemas deprimidos
Pupilas	Midríase	Miose	Posição média, com freqüência anisocóricas; reflexo fraco à luz
Respiração	Espontânea	Espontânea; apnéia eventual	Periódica; apnéia
Freqüência cardíaca	Taquicardia	Bradicardia	Variável
Secreções brônquicas e salivares	Esparsas	Profusas	Variáveis
Motilidade gastrintestinal	Normal ou reduzida	Diarréia aumentada	Variável
Crises epilépticas	Ausentes	Comuns, focais ou multifocais (6 a 24 horas de idade)	Incomuns (excluindo descerebração)
Achados no EEG	Normal (em vigília)	Precoce: baixa voltagem generalizada, lentidão (delta e teta contínuos) Subseqüente: padrão periódico (em vigília); crises focais ou multifocais; ponta e onda de 1,0 a 1,5 Hz	Precoce: padrão periódico com fases isopotenciais Subseqüente: totalmente isopotencial
Duração dos sintomas	< 24 horas	2 a 14 dias	Horas a semanas
Prognóstico	Cerca de 100% normal	80% normal; anormal se sintomas durarem mais de 5 a 7 dias	Cerca de 50% morrem; restante com seqüelas graves

*Os estágio neste quadro formam um contínuo que reflete o espectro de estados clínicos de recém-nascidos com idade gestacional acima de 36 semanas.

Fonte: De Sarnat H. B., Sarnat M. S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographics study. *Arch Neurol* 1976;33:696.

ecocardiográficos incluem redução da contratilidade ventricular esquerda, especialmente da parede posterior; elevação das pressões diastólicas finais ventriculares; insuficiência tricúspide e hipertensão pulmonar secundária à disfunção ventricular. Nos neonatos com asfixia grave, a disfunção afeta mais comumente o ventrículo direito. Uma FC fixa pode levantar a suspeita de morte encefálica clínica.

3. Os **efeitos gastrintestinais** incluem aumento do risco de isquemia intestinal e enterocolite necrosante (veja o Cap. 32).
4. Os **efeitos hematológicos** incluem coagulação intravascular disseminada devida a lesão de vasos sanguíneos, baixa produção de fatores da coagulação secundária a disfunção hepática e baixa produção de plaquetas pela medula óssea.
5. O **envolvimento hepático** pode manifestar-se por elevação isolada das enzimas hepatocelulares. Pode ocorrer lesão mais extensa, levando a CIVD, reservas inadequadas de glicogênio com resultante hipoglicemia ou alteração da desintoxicação ou eliminação de drogas.
6. Os **efeitos pulmonares** incluem elevação da resistência vascular pulmonar levando a HPPRN, hemorragia pulmonar, edema pulmonar devido a disfunção cardíaca, SDR secundária por falha da produção de surfactante e aspiração de mecônio.

IX. AVALIAÇÃO LABORATORIAL DOS EFEITOS DA ASFIXIA

A. Avaliação cardíaca

1. A **troponina I cardíaca (cTnI) e troponina T cardíaca (cTnT),** proteínas reguladoras cardíacas que controlam a interação mediada por cálcio da actina com a miosina, são marcadores de lesão miocárdica. Os valores normais no recém-nascido são troponina I = 0 – 0,28 ± 0,42 μg/L e troponina T = 0 – 0,097 μg/L. Níveis elevados dessas proteínas foram descritos em neonatos com evidências clínicas e laboratoriais de asfixia.
2. Elevação da fração de **creatinoquinase sérica ligada ao miocárdio** (CK-MB) para > 5 a 10% pode indicar lesão miocárdica.

B. Lesão cerebral

1. **CK-BB sérica.** Pode estar aumentada em neonatos asfixiados dentro de 12 horas após o insulto, mas não se correlacionou com o desfecho do neurodesenvolvimento a longo prazo. A CK-BB também é expressa na placenta, nos pulmões, no trato gastrintestinal e nos rins.
2. Em um relato, a medição da proteína S-100 (> 8,5 μg/L) mais CK-BB elevada ou CK-BB elevada e pH baixo na artéria umbilical tiveram sensibilidade de 71%, ambas, e especificidade de 95 e 91%, respectivamente, na predição de encefalopatia moderada a grave.

C. Avaliação renal

1. A uréia (U) e creatinina (Cr) séricas podem estar elevadas na asfixia perinatal. Tipicamente, observa-se elevação 2 a 4 dias após o insulto.
2. A excreção fracionada (EF) de Na^+ ou o índice de insuficiência renal ajuda a confirmar um insulto renal (veja o Cap. 31).
3. Os níveis urinários de β-2-microglobulina foram usados como indicador de disfunção tubular proximal, porém não de maneira rotineira. Essa proteína de baixo peso molecular é filtrada livremente através do glomérulo e reabsorvida quase totalmente no túbulo proximal.
4. Anormalidades na ultra-sonografia renal correlacionam-se com a ocorrência de oligúria.

X. EXAMES DE IMAGEM CRANIANOS

A. A **ultra-sonografia transfontanela (USTF)** é menos útil que outras modalidades radiológicas na avaliação de edema, desvio sutil da linha média, hemorragia cortical superficial ou na fossa posterior e compressão ventricular.

B. A **tomografia computadorizada (TC)** pode ser útil para determinar o grau de edema cerebral, especialmente quando realizada 2 a 4 dias após o insulto.

C. **Ressonância magnética (RM).** A RM ponderada em T1 e T2 foi considerada a melhor modalidade para obter imagens do cérebro neonatal; contudo, a RM convencional pode não detectar alterações hipóxico-isquêmicas durante os primeiros dias após o insulto. Sinal hiperintenso nas imagens ponderadas em T2 representa edema vasogênico.

1. As **imagens pesadas em difusão (IPD)** mostram anormalidades dentro de horas após o insulto que podem fornecer informações sobre o prognóstico. Através da detecção de diferenças nas taxas de difusão de prótons da água, a IPD revela restrição da difusão de água, refletindo edema citotóxico, que não é evidenciado na RM convencional. Contudo, a IPD não diferencia entre edema citotóxico e morte celular, especialmente nas lesões difusas globais, durante as primeiras horas após um insulto hipóxico-isquêmico.
2. A **espectroscopia por ressonância magnética (ERM)** localizada, também chamada de *ERM de prótons* ou *ERM-H¹*, mede as concentrações relativas de vários metabólitos nos tecidos. Elevação do lactato e relações anormais da colina para a creatina total e do *N*-acetilaspartato (NAA) para a creatina total foram descritas após lesão cerebral hipóxico-isquêmica neonatal, e podem fornecer informações sobre o prognóstico.

XI. Usa-se o **EEG** para avaliar atividade epiléptica e também definir uma atividade de base anormal, como os padrões de surto-supressão, baixa voltagem contínua ou isoelétrico. Quando não se dispõe de qualificação na

interpretação de EEG neonatais, pode-se utilizar o EEG integrado de amplitude (EEGa) para detectar crises epilépticas e definir padrões anormais da atividade de base. Esse método consiste em um EEG de canal único a partir de eletrodos biparietais. Há filtração seletiva de canais específicos (< 2 Hz e > 15 Hz), com integração da amplitude do sinal e registro semilogarítmico do sinal processado.

XII. ACHADOS PATOLÓGICOS DA LESÃO CEREBRAL

A. Pode-se encontrar uma neuropatologia específica após asfixia moderada ou grave.

1. Necrose cortical focal ou multifocal afetando todos os elementos celulares pode resultar em encefalomalacia cística e/ou ulegiria (atenuação das profundidades dos sulcos) devido à perda da perfusão em um ou vários leitos vasculares.
2. Infartos nas zonas de fronteira ocorrem nas zonas limítrofes entre as artérias cerebrais, particularmente após hipotensão grave. Refletem hipoperfusão das zonas de fronteira periventriculares vulneráveis no centro semioval e produzem predominantemente lesão da substância branca. No recém-nascido a termo, o resultado típico é uma lesão parassagital bilateral do córtex e da substância branca subcortical, ou lesão do córtex parieto-occipital.
3. Necrose neuronal seletiva é o tipo mais comum de lesão vista após asfixia perinatal. Decorre de vulnerabilidade diferencial dos tipos celulares; por exemplo, os neurônios são lesionados mais facilmente que a glia. As regiões específicas sob risco mais alto são a região CA1 do hipocampo, as células de Purkinje do cerebelo em neonatos termo e os núcleos do tronco encefálico. A necrose dos núcleos talâmicos e núcleos da base (*status marmoratus*) pode ser considerada um subtipo de necrose neuronal seletiva.

B. A neuropatologia pode refletir o tipo de episódio de asfixia, embora o padrão preciso seja imprevisível.

1. Episódios parciais prolongados de asfixia tendem a causar necrose cerebral difusa (especialmente cortical). Os achados clínicos esperados incluem crises epilépticas e paresia.
2. A asfixia total aguda tende a poupar o córtex e afetar principalmente o tronco encefálico, o tálamo e os núcleos da base. Os achados clínicos esperados consistem em alterações da consciência, respiração, FC, PA e controle da temperatura; distúrbios do tônus e dos reflexos; e paralisia de nervos cranianos.
3. Asfixia parcial prolongada seguida por um evento terminal de asfixia aguda (combinação) provavelmente está presente na maioria dos casos.

XIII. TRATAMENTO

A. Manejo perinatal das gestações de alto risco

1. As anormalidades da FC e do ritmo fetais fornecem evidências sugestivas de asfixia, sobretudo se acompanhadas de mecônio espesso. No entanto, não fornecem informações acerca da duração ou intensidade de um evento asfíxico.
2. A medição do pH no couro cabeludo fetal é um determinante melhor da oxigenação fetal do que a Po_2. Com hipoxia-isquemia intermitente, a Po_2 pode melhorar transitoriamente, enquanto o pH cai progressivamente. Sugeriu-se que o lactato no sangue do couro cabeludo fetal seria mais fácil e fidedigno do que o pH, mas essa proposta não ganhou aceitação ampla.
3. Monitoração estreita do progresso do trabalho de parto com atenção a outros sinais de estresse *in utero*.
4. A presença de uma constelação de achados anormais pode indicar a necessidade de mobilizar a equipe perinatal para um recém-nascido que poderá exigir intervenção imediata. Uma mudança nos planos do parto pode estar indicada, e diretrizes para intervenção nos casos suspeitos de sofrimento fetal devem ser concebidas e implementadas em todo centro médico (veja o Cap. 1).

B. Manejo na sala de parto (veja os Caps. 4, 17 e 24).

O manejo inicial do recém-nascido hipóxico-isquêmico na sala de parto é descrito no Cap. 4.

C. Manejo pós-natal dos efeitos neurológicos da asfixia

1. **Ventilação.** O CO_2 deve ser mantido na faixa normal. Hipercapnia pode causar acidose cerebral e vasodilatação cerebral. Isso pode resultar em mais fluxo para áreas não lesionadas e isquemia relativa nas áreas lesionadas ("fenômeno de furto"). Hipocapnia excessiva (CO_2 < 25 mm Hg) pode diminuir o FSC.
2. **Oxigenação.** Os níveis de oxigênio devem ser mantidos na faixa normal, embora a hipoperfusão periférica possa limitar a acurácia da monitoração não-invasiva contínua. A hipoxemia deve ser tratada com O_2 suplementar e/ou ventilação. A hiperoxia pode reduzir o FSC ou exacerbar a lesão por radicais livres.
3. A **temperatura** deve ser mantida na faixa normal, e a hipertermia, evitada.
4. **Perfusão.** Estabilidade cardiovascular e PA sistêmica média adequada são importantes a fim de manter uma pressão de perfusão cerebral adequada.
5. **Manutenção de estado metabólico fisiológico**
   a. Hipocalcemia é uma alteração metabólica comum após asfixia neonatal. É importante manter o cálcio na faixa normal, porque a hipocalcemia pode comprometer a contratilidade cardíaca e causar crises epilépticas (veja o Cap. 29B, Hipocalcemia, Hipercalcemia e Hipomagnesemia, e o Cap. 27A).
   b. Hipoglicemia é freqüente em neonatos asfixiados.

   O nível de glicemia deve ser mantido na faixa normal para neonatos a termo. A hiperglicemia pode induzir elevação do lactato cerebral, lesão da integridade celular, mais edema ou perturbação adicional da auto-regulação vascular. A hipoglicemia pode potencializar os aminoácidos excitotóxicos.

6. **Manejo hídrico criterioso** é necessário, e deve-se evitar sobrecarga hídrica. Dois processos predispõem a sobrecarga hídrica em recém-nascidos com asfixia:
   a. A síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) (veja o Cap. 9) é freqüentemente vista 3 a 4 dias após o evento hipóxico-isquêmico. Manifesta-se por hiponatremia e hiposmolaridade em combinação com urina excessivamente concentrada (densidade, osmolaridade e Na^+ urinários elevados).
   b. A NTA (veja o Cap. 31) pode resultar do "reflexo de mergulho" (veja texto precedente).
   c. A restrição hídrica pode ajudar a minorar o edema cerebral, embora não se saiba o efeito da restrição hídrica no prognóstico a longo prazo de neonatos que não estão em insuficiência renal.
7. **Controle das crises epilépticas.** As crises secundárias a asfixia são em geral autolimitadas aos primeiros dias de vida. Como são muito difíceis de controlar, pode ser impossível eliminá-las totalmente. Depois que os níveis dos anticonvulsivantes convencionais são máximos, há pouca utilidade em eliminar todo "espasmo" ou crise eletrográfica, a menos que comprometimento cardiopulmonar advenha das crises epilépticas. Nos recém-nascidos sob bloqueio músculo-esquelético, as crises podem se manifestar por alterações abruptas na PA, FC e oxigenação. Não se sabe se as crises epilépticas, *per se*, causam lesão cerebral. Existem evidências inadequadas em favor do uso contínuo de anticonvulsivantes na ausência de crises clínicas ou elétricas (EEG). Distúrbios metabólicos como hipoglicemia, hipocalcemia e hiponatremia devem ser excluídos antes de se instituir tratamento anticonvulsivante.
   a. Uso agudo de anticonvulsivantes
      i. O **fenobarbital** é a droga de escolha inicial. É fornecido como dose de ataque de 20 mg/kg IV. Se as crises continuarem, pode-se fornecer uma dose de ataque adicional de 10 a 20 mg/kg IV. Doze a 24 horas após a dose de ataque, deve-se começar uma dose de manutenção de 3 a 5 mg/kg/dia VO ou IV dividida em duas vezes. A via intramuscular (IM) é evitada porque a absorção é lenta demais. Durante o início do tratamento, é preciso monitorar o neonato estreitamente para depressão respiratória. Os níveis séricos terapêuticos são de 20 a 40 mg/dL. Como a meia-vida sérica prolongada devida a disfunção renal pode levar a acúmulo da droga, os níveis séricos devem ser monitorados estreitamente e a dose de manutenção, ajustada.
      ii. A **fenitoína** é geralmente acrescentada quando as crises epilépticas não são controladas por fenobarbital. A dose de ataque é de 15 a 20 mg/kg IV, seguida por dose de manutenção de 4 a 8 mg/kg/dia. Em muitos centros, utiliza-se a **fosfenitoína** em lugar da droga original (fenitoína) porque o risco de hipotensão é menor e seu extravasamento não tem efeitos adversos. A dose é calculada e escrita em termos de equivalentes de fenitoína para evitar erros de medicação. O nível sérico terapêutico é tipicamente de 20 mg/dL.
      iii. Os benzodiazepínicos são considerados drogas de terceira linha e incluem o lorazepam, 0,05 a 0,1 mg/kg/dose IV.
   b. **Tratamento anticonvulsivante a longo prazo.** A terapia anticonvulsivante deve ser suspensa quando o exame clínico e o EEG indicam que o recém-nascido não apresenta mais crises. Se o bebê estiver recebendo mais de um anticonvulsivante, a suspensão deve ocorrer na ordem inversa de introdução, e o fenobarbital é suspenso por último. Então, ele é suspenso ao longo de várias semanas. Se houver evidências no EEG de atividade epiléptica, deve-se continuar o fenobarbital por 3 a 6 meses. Cerca de 25% dos neonatos necessitarão de terapia anticonvulsivante contínua. Os neonatos que correm alto risco de crises recorrentes na lactância ou segunda infância são aqueles com déficit neurológico persistente (50%) e com EEG anormal entre as crises (40%).
8. **Manejo da lesão de outros órgãos-alvo**
   a. A disfunção cardíaca deve ser tratada com correção da hipoxemia, acidose e hipoglicemia e prevenção de sobrecarga de volume. Os diuréticos são inúteis se houver comprometimento renal concomitante. Os neonatos necessitam de monitoração contínua da PA média sistêmica, PVC (se disponível) e débito urinário. Aqueles com comprometimento cardiovascular podem precisar de drogas inotrópicas, como a dopamina (veja o Cap. 17), e de redução da pós-carga com um antagonista β periférico (p. ex., isoproterenol) ou inibidor da fosfodiesterase (p. ex., milrinona) para manter a PA e a perfusão.
      i. A PA deve ser mantida na faixa normal a fim de garantir perfusão cerebral adequada.
      ii. A monitoração da PVC pode ser útil para avaliar a adequação da pré-carga (isto é, que o neonato não está hipovolêmico em virtude de vasodilatação ou acúmulo de líquido no terceiro espaço); uma meta razoável é 5 a 8 mm Hg em neonatos a termo.
   b. A disfunção renal deve ser monitorada por medição do débito urinário e por exame de urina, densidade urinária, osmolaridade urinária/sérica pareada e eletrólitos séricos.
      i. Na presença de oligúria ou anúria, evite sobrecarga hídrica limitando a administração de água livre à reposição das perdas insensíveis mais débito urinário (~60 mL/kg/dia) e considere o uso de infusão de dopamina em dose baixa (≤ 5 μg/kg/min) (veja os Caps. 9 e 31).
      ii. O estado do volume deve ser avaliado antes de instituir restrição hídrica rigorosa. Se o débito urinário estiver baixo ou nulo, a administração de uma etapa rápida de 10 a 20 mL/kg seguida por um diurético de alça como a furosemida pode ser útil.

iii. Para evitar sobrecarga hídrica, bem como hipoglicemia, podem ser necessárias infusões de glicose concentrada através de cateter central. Os níveis de glicemia devem ser monitorados estreitamente, e infusões rápidas de glicose evitadas. As infusões devem ser suspensas lentamente para prevenir hipoglicemia de rebote.

c. **Efeitos gastrintestinais.** A alimentação deve ser suspensa até que bons ruídos peristálticos sejam audíveis e as fezes sejam negativas para sangue e/ou substâncias redutoras (veja o Cap. 32).

d. Anormalidades hematológicas (veja o Cap. 26). O perfil da coagulação é monitorado através do tempo de tromboplastina parcial (TTP) e tempo de protrombina (TAP), fibrinogênio e plaquetas. Pode ser preciso corrigir as anormalidades com plasma fresco congelado, crioprecipitado e/ou infusões de plaquetas.

e. A função hepática deve ser monitorada com medição das transaminases (ALT, AST), coagulação (TAP, TTP, fibrinogênio), albumina, bilirrubina e amônia. Os níveis das drogas que são metabolizadas ou eliminadas por via hepática devem ser acompanhados.

f. **Pulmão** (veja o Cap. 24). O tratamento dos efeitos pulmonares da asfixia depende do distúrbio específico.

XIV. ESTRATÉGIAS NEUROPROTETORAS.

Propôs-se uma série de estratégias neuroprotetoras.

A. Os agentes testados em animais, com poucos dados em recém-nascidos humanos, incluem antagonistas dos receptores de neurotransmissores excitotóxicos, como bloqueio do receptor NMDA com cetamina ou MK-801; removedores de radicais livres como alopurinol, superóxido dismutase e vitamina E; bloqueadores dos canais de Ca^{2+} como sulfato de magnésio, nimodipina e nicardipina; inibidores da ciclooxigenase como indometacina; estimulação dos receptores benzodiazepínicos como midazolam; e promovedores da síntese de proteínas, como dexametasona.

B. Hipotermia induzida leve, instituída sob protocolos experimentais rígidos, pode ser um tratamento potencialmente benéfico para a asfixia perinatal aguda, com base nos resultados a curto prazo (18 meses) em dois estudos clínicos randomizados. Contudo, os resultados dos estudos em andamento e a eficácia e segurança a longo prazo devem ser estabelecidos antes que essa modalidade terapêutica possa ser considerada padrão de assistência.

XV. PROGNÓSTICO NA ASFIXIA PERINATAL

A. A taxa de mortalidade global é de 10 a 30%. A freqüência de seqüelas do neurodesenvolvimento nos lactentes sobreviventes é de 15 a 45%.

B. O risco de PC nos sobreviventes da asfixia perinatal é de 5 a 10%, em comparação com 0,2% na população geral. **A maioria dos casos de PC não está relacionada com asfixia perinatal, e a maioria dos episódios de asfixia não causa PC.** Apenas 3 a 13% dos lactentes com PC têm evidências de asfixia intraparto.

C. Os desfechos específicos dependem da intensidade da encefalopatia, da presença ou ausência de crises epilépticas, de resultados do EEG e de achados nos exames de neuroimagem.

1. A intensidade da encefalopatia pode ser avaliada por meio dos **estágios clínicos de EHI de Sarnat** (Quadro 27C.1).
   a. Estágio 1 de EHI: 98 a 100% dos neonatos terão desfecho neurológico normal e mortalidade < 1%.
   b. Estágio 2 de EHI: 20 a 37% morrem ou têm desfechos anormais do neurodesenvolvimento. Aqueles que exibem sinais do estágio 2 por > 7 dias terão prognóstico pior. Em um estudo, metade de 42 lactentes sobreviventes que tiveram encefalopatia no estágio 2 de Sarnat apresentaram neurodesenvolvimento normal ao 1 ano de idade; cerca de 10% tinham exame neurológico normal e atraso do desenvolvimento leve, e um terço foi diagnosticado com PC.
   c. Estágio 3 de EHI: 50 a 89% morrem e todos os sobreviventes possuem deficiência grave do neurodesenvolvimento.
   d. O prognóstico é considerado bom se o recém-nascido não evoluir para e/ou não permanecer no estágio 3, e se a duração do estágio 2 for < 5 dias.
   e. Alguns sobreviventes neurologicamente normais da asfixia perinatal têm problemas na escola. Em um estudo, todas as crianças que tiveram estágio 1 de EHI e 65 a 82% daquelas no estágio 2 de EHI apresentaram rendimento ao nível esperado da série escolar aos 8 anos. Em outro estudo, crianças de 8 a 13 anos de idade que tiveram encefalopatia neonatal mais escore de Apgar < 4 correram risco aumentado de problemas com matemática (3,3 vezes mais alto), problemas de leitura (4,6 vezes mais alto), epilepsia (7 vezes mais alto), problemas motores leves (13 vezes mais alto) e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (14 vezes mais alto) em comparação com crianças não afetadas.
2. A **presença de crises epilépticas** eleva o risco de PC de um neonato em 50 a 70 vezes. O risco de mortalidade é mais alto para as crises epilépticas que começam dentro de 12 horas após o nascimento (53%). Em um estudo, os neonatos cuja duração das crises epilépticas foi 1 dia tiveram uma taxa de PC de 7% e de epilepsia de 11% no acompanhamento. Se as crises epilépticas persistissem por > 3 dias, as taxas de PC e epilepsia seriam, respectivamente, de 46 e 40%.
3. A detecção dos padrões de atividade de baixa voltagem, inatividade eletrocerebral ou surto-supressão no **EEG** é melhor indicador de prognóstico reservado do que o achado de atividade epileptiforme. Em

particular, 93% dos recém-nascidos com atividade de surto-supressão extrema terão prognóstico reservado. O padrão de surto-supressão persistente está associado a risco de 86 a 100% de morte ou seqüelas graves do neurodesenvolvimento.

4. Achados normais na RM com IPD entre 2 e 18 dias de idade estão associados a desfecho neuromotor normal aos 12 a 18 meses. Anormalidades da substância cinzenta profunda que são detectadas precocemente encerram os piores prognósticos motor e cognitivo. Em um estudo, anormalidades na IPD dos núcleos da base observadas dentro de 10 dias após um insulto hipóxico-isquêmico estiveram associadas a risco de 93% de desfecho anormal do neurodesenvolvimento aos 9 meses a 5 anos.

Leituras Sugeridas

ACOG Task Force on Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy. *Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: Defining the pathogenesis and pathophysiology*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2003.

Blackmon LR, Stark AR. Hypothermia: A neuroprotective therapy for neonatal hypoxicischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2006; 117:942–948.

Edwards AD, Azzopardi DV. Therapeutic hypothermia following perinatal asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F127–F131.

Higgins RD, Raju TNK, Perlman J, et al. Hypothermia and perinatal asphyxia: Executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development Workshop. *J Pediatr* 2006; 148:170–175.

27D DEFEITOS DO TUBO NEURAL

John A. F. Zupancic

I. DEFINIÇÕES E PATOLOGIA. Os defeitos do tubo neural constituem uma das malformações congênitas mais comuns em recém-nascidos. O termo refere-se a um grupo de distúrbios que é heterogêneo no que diz respeito a tempo de evolução embriológica, envolvimento de elementos específicos do tubo neural e seus derivados, apresentação clínica e prognóstico.

A. Tipos de defeitos do tubo neural

1. Defeitos do tubo neural primários. Constituem cerca de 95% de todos os defeitos do tubo neural. Decorrem de falha primária de fechamento do tubo neural ou de ruptura de um tubo neural já fechado, entre 18 e 25 dias de gestação. A anormalidade resultante geralmente consiste em duas lesões anatômicas: um placóide neural (aberto) exposto ao longo da linha média do dorso caudalmente e, rostralmente, a malformação de Arnold-Chiari II (malformação da ponte e do bulbo, com deslocamento para baixo do cerebelo, bulbo e quarto ventrículo dentro da região cervical superior), com estenose aqueductal associada e hidrocefalia.

a. Mielomeningocele. É o defeito do tubo neural primário mais comum. Envolve uma evaginação sacular de elementos neurais (placóide neural), tipicamente através de um defeito nos ossos e tecidos moles da região torácica, sacral ou lombar posterior, a última compreendendo 80% das lesões. A dura-máter e a aracnóide costumam ser incluídas no saco (meningo-), que contém estruturais neurais visíveis (mielo-), e a pele geralmente é descontínua sobre o saco. Hidrocefalia ocorre em 84% dessas crianças; a malformação de Arnold-Chiari II acomete aproximadamente 90%. Diversas anomalias associadas do sistema nervoso central são encontradas, principalmente displasia cortical cerebral em até 92% dos casos.

b. Encefalocele. Este defeito do fechamento anterior do tubo neural é uma evaginação da dura-máter com ou sem cérebro, encontrada na região occipital em 80% dos casos, e menos comumente na região frontal ou temporal. Pode variar em tamanho, de alguns milímetros a muitos centímetros.

c. Anencefalia. Na forma mais grave desse defeito, a calota craniana e o osso occipital posterior são defeituosos, e derivados do tubo neural são expostos, incluindo o cérebro e o tecido ósseo. O defeito geralmente estende-se através do forame magno e envolve o tronco encefálico. É incompatível com a sobrevida a longo prazo.

2. **Defeitos do tubo neural secundários.** Cinco por cento de todos os defeitos do tubo neural resultam do desenvolvimento anormal dos segmentos sacrais inferiores ou coccígeos durante a neurulação secundária. Isso acarreta defeitos principalmente na região da coluna lombossacral. Essas lesões heterogêneas raramente estão associadas a hidrocefalia ou à malformação de Arnold-Chiari II, e a pele está tipicamente intacta sobre o defeito.
   a. **Meningocele.** É uma evaginação da pele e dura-máter sem envolvimento dos elementos neurais. As meningoceles podem estar associadas a anormalidades dos ossos e dos tecidos moles contíguos.
   b. **Lipomeningocele.** Lipomeningocele é uma massa lipomatosa geralmente na região lombar ou sacral, às vezes fora da linha média, tipicamente coberta com pele de espessura total. O tecido adiposo freqüentemente se estende através do defeito na coluna vertebral e dura-máter e adere extensamente a uma medula espinhal distorcida ou às raízes nervosas.
   c. **Agenesia/disgenesia sacral, diastematomielia, mielocistocele.** Esses e outros defeitos podem ter graus variáveis de envolvimento ósseo. Embora raramente tão extensos quanto os defeitos do tubo neural primários, pode haver manifestações neurológicas que representam distorção ou desenvolvimento anormal de estruturas dos nervos periféricos. Essas lesões podem ser inaparentes ao exame físico da criança, o que leva ao emprego do termo *oculta* para descrevê-las (veja o Cap. 2A).

B. **Etiologias.** A causa exata da falha de fechamento do tubo neural permanece desconhecida, e as etiologias propostas para os defeitos primários e secundários do tubo neural são heterogêneas. Os fatores implicados incluem deficiência de ácido fólico, ingestão materna dos anticonvulsivantes carbamazepina e ácido valpróico e de antagonistas do ácido fólico, como a aminopterina; diabetes materno; e influências diruptivas como irradiação pré-natal; hipertermia materna e ruptura por bandas amnióticas. Há concordância para o defeito do tubo neural em gêmeos monozigóticos e incidência aumentada de consangüinidade e de história familiar positiva. Os defeitos do tubo neural podem ocorrer nas trissomias do 13 e 18, triploidia e síndrome de Meckel (síndrome autossômica recessiva de encefalocele, polidactilia, rins policísticos e fendas labial e palatina) bem como outros distúrbios cromossômicos. Embora genes específicos (particularmente aqueles na via da folato-homocisteína) tenham sido implicados como fatores de risco, a genética é provavelmente complexa e multifatorial.

C. **Epidemiologia e risco de recorrência.** A incidência de defeitos do tubo neural varia sobremodo com a geografia e etnia. Nos Estados Unidos, a freqüência total de defeitos do tubo neural é de aproximadamente 1 em 2.000 nascidos vivos. Identificou-se claramente uma incidência aumentada entre residentes em partes da Irlanda e País de Gales, que acompanha os descendentes desses indivíduos que vivem em outras regiões do mundo. Isso pode ser verdade também para outros grupos étnicos, como os indianos Sikh e certos grupos no Egito. A literatura talvez subestime a prevalência real, em virtude dos efeitos do diagnóstico pré-natal e interrupção das gestações afetadas. Mais de 95% de todos os defeitos do tubo neural ocorrem em casais sem história familiar conhecida. Os defeitos do tubo neural primários encerram um risco de recorrência empírico aumentado de 2 a 3% para casais com uma gestação afetada, e o risco aumenta se mais de uma gestação for acometida. De modo semelhante, os indivíduos afetados correm risco de 3% de ter um filho com defeito do tubo neural primário. O risco de recorrência é fortemente afetado pelo nível da lesão no caso-índice, com riscos de até 7,8% para as lesões acima de T11. Em 5% dos casos, os defeitos do tubo neural estão associados a distúrbios incomuns; alguns, como a síndrome de Meckel, exibem herança autossômica recessiva, gerando um risco de recorrência de 25%. Os defeitos do tubo neural secundários são geralmente esporádicos e não encerram risco de recorrência aumentado. Durante o aconselhamento das famílias acerca da recorrência, contudo, é crucial obter uma história detalhada de exposição a drogas e/ou história familiar.

D. **Prevenção.** Estudos clínicos randomizados controlados da administração pré-natal de multivitamínicos para prevenção secundária em mães com filhos prévios afetados e para prevenção primária naquelas sem história pregressa sugerem um risco de recorrência bem menor do que nos grupos controles. O *U. S. Public Health Service* dos *Centers for Disease Control and Prevention* recomenda às mulheres em idade fértil que possam engravidar o consumo de 0,4 mg de ácido fólico por dia, a fim de reduzir seus riscos de ter um feto acometido com espinha bífida ou outros defeitos do tubo neural. Doses mais altas são recomendadas às mulheres com um filho prévio afetado. Ademais, a suplementação com folato de produtos à base de cereais enriquecidos é exigida pela *U. S. Food and Drug Administration* (FDA); contudo, o nível de ingestão de folato por essa fonte não é alto o suficiente para prescindir de suplementação adicional na grande maioria das mulheres.

II. DIAGNÓSTICO

A. **Diagnóstico pré-natal.** A combinação da α-fetoproteína (AFP) sérica materna e ultra-sonografia pré-natal, juntamente com medições da AFP e acetilcolinesterase no líquido amniótico quando indicado, aumenta sobremodo a capacidade de definir o diagnóstico pré-natal e de distinguir defeitos da parede abdominal. Medidas da AFP sérica materna de 2,5 múltiplos da mediana (MdM) no segundo trimestre (16 a 18 semanas) têm sensibilidade de 80 a 90% para mielomeningocele. O momento exato de realizar essa medição é crucial, pois os níveis de AFP mudam ao longo da gestação. Também pode-se realizar um cariótipo no momento da amniocentese para detectar anormalidades cromossômicas associadas. O diagnóstico ultra-sonográfico por visualização direta do defeito vertebral ou através de sinais indiretos relacionados com a malformação de Arnold-Chiari tem sensibilidade $> 90\%$. A determinação do prognóstico com base na

ultra-sonografia pré-natal permanece difícil, exceto nos casos óbvios de encefalocele ou anencefalia (veja o Cap. 1), porém a ressonância magnética (RM) fetal poderá aumentar a acurácia diagnóstica ao delinear o nível da lesão e a presença de outras anomalias e caracterizar a malformação de Chiari.

B. Diagnóstico pós-natal. Exceto por alguns defeitos do tubo neural secundários, a maioria deles, especialmente a meningomielocele, é imediatamente óbvia ao nascimento. Em alguns casos, massas saculares, como os teratomas sacrococcígeos, são confundidas com os defeitos. Essas massas geralmente se localizam no sacro distal.

III. AVALIAÇÃO

A. Anamnese. Obtenha uma história familiar minuciosa. Inquira sobre a ocorrência de defeitos do tubo neural e outras anomalias congênitas ou síndromes de malformações. Deve-se documentar a presença de qualquer um dos fatores de risco citados no texto precedente, incluindo uso materno de medicamentos no primeiro trimestre ou diabetes materno.

B. Exame físico. É importante realizar um exame físico meticuloso, incluindo o exame neurológico. A seguir, as seções do exame físico que provavelmente revelarão achados anormais.

1. **Avaliação geral do recém-nascido.** Avalie, sem exceções, todos os recém-nascidos com defeitos do tubo neural quanto à presença de cardiopatias congênitas, malformação renal e defeitos estruturais das vias respiratórias, do trato gastrintestinal, de costelas e quadris. Embora incomuns nos defeitos do tubo neural primários, essas anormalidades podem ser encontradas e devem ser consideradas antes de se instituir o tratamento cirúrgico ou antes da alta hospitalar. Outros achados das anomalias cromossômicas associadas podem ser encontrados. Além disso, programe um exame oftalmológico e avaliação auditiva durante a hospitalização ou após a alta.
2. **Dorso.** Inspecione o defeito e observe se há extravasamento de líquido cefalorraquidiano (LCR). Use uma luva estéril de borracha sem látex ao tocar no saco roto (na maioria das circunstâncias, apenas o neurocirurgião deve tocar no dorso). Observe a localização, o formato e o tamanho do defeito, e avalie o tamanho do defeito cutâneo ou da pele fina "semelhante a pergaminho", embora ela tenha pouca relação com o tamanho do saco. Com freqüência, o saco está esvaziado e tem aspecto rugoso. É importante registrar a curvatura da coluna vertebral e a presença de uma giba óssea subjacente ao defeito. Em alguns casos, existe mais de uma mielomeningocele.
3. **Cabeça.** Meça o perímetro cefálico e registre-o no gráfico de crescimento diariamente durante a primeira hospitalização. Ao nascimento, alguns neonatos têm macrocefalia em virtude da hidrocefalia e outros apresentarão hidrocefalia após o fechamento de defeito no dorso.
4. **Pressão intracraniana (PIC).** Avalie a PIC palpando a fontanela anterior e inclinando a cabeça e o tronco para a frente até que a parte média da fontanela anterior esteja plana. As fontanelas podem ser bem grandes e os ossos da calvária amplamente separados (veja o Cap. 27B).
5. **Olhos.** Anormalidades dos movimentos conjugados dos olhos são comuns e incluem esotropias, esoforias e paresia do nervo abducente.
6. **Membros inferiores.** Pesquise deformidades e evidências de fraqueza muscular. Anormalidades nos membros inferiores, às vezes representando deformações, são comuns. Observe as posições e pregas cutâneas das coxas, e realize as manobras de Ortolani e Barlow, à procura de evidências de luxação congênita dos quadris. A luxação dos quadris pode ser diagnosticada ao exame clínico e por ultra-som (veja o Cap. 28).
7. **Exame neurológico.** Avalie a atividade espontânea da criança e a resposta a estímulos sensoriais em todos os membros. A predição da capacidade de deambular e da força muscular com base no "nível" do déficit neurológico pode ser enganosa, e, muito freqüentemente, o reflexo, ou "piscar", anal está presente ao nascimento e ausente após a cirurgia, devido ao choque e edema da medula espinhal. A repetição periódica do exame neurológico é mais proveitosa para predizer o prognóstico funcional do que um único exame físico do recém-nascido. De modo semelhante, o exame da sensibilidade pode ser enganoso devido à ausência em potencial de uma resposta motora a estímulos dolorosos (veja o Quadro 27D.1).
8. **Bexiga e rins.** Observe a função vesical, particularmente a possibilidade de esvaziamento incompleto. Palpe o abdome à procura de evidências de aumento dos rins. Observe o padrão de micção e verifique a resposta da criança à manobra de Credé para monitorar a urina residual na bexiga.

IV. PARECERES.

A assistência de neonatos com defeitos do tubo neural exige os esforços coordenados de uma série de especialistas clínicos e cirúrgicos, bem como especialistas em enfermagem, fisioterapia e serviços sociais. Se o acompanhamento for realizado por uma equipe de mielodisplasia, adote os protocolos deles. Do contrário, os seguintes especialistas representam as áreas que necessitam de avaliação minuciosa:

A. Pareceres de especialistas

1. **Neurocirurgia.** A assistência inicial da criança com um defeito do tubo neural é predominantemente neurocirúrgica. O neurocirurgião é responsável pela avaliação e pelo fechamento cirúrgico do defeito e pelo controle e tratamento da PIC elevada.
2. **Pediatria.** Uma avaliação detalhada antes de procedimentos cirúrgicos é importante, particularmente para detecção de outras anormalidades, como anomalias cardíacas congênitas, que possam influenciar o risco cirúrgico.

QUADRO 27D.1 Correlação entre Inervação Segmentar; Funções Motora, Sensorial e Esfincteriana; Reflexos; e Potencial de Deambulação

Lesão	Inervação segmentar	Sensibilidade cutânea	Função motora	Músculos ativos	Função de esfíncteres	Reflexo	Potencial de deambulação
Cervical/torácica	Variável	Variável	Nenhuma	Nenhum	–	–	Baixo, mesmo com órtoses completas
Toracolombar	T12	Abdome distal	Nenhuma	Nenhum	–	–	
	L1	Região inguinal	Flexão dos quadris fraca	Iliopsoas	–	–	Órtoses completas, deambulação a longo prazo improvável
	L2	Face anterior da coxa proximal	Flexão dos quadris forte	Iliopsoas e sartório	–	–	
Lombar	L3	Face anterior da coxa distal e joelho	Extensão dos joelhos	Quadríceps	–	Reflexo patelar	
	L4	Face medial da perna	Flexão dos joelhos e abdução dos quadris	Músculos mediais do jarrete	–	Reflexo patelar	Pode deambular com órtoses e muletas
Lombossacral	L5	Face lateral da perna e medial do joelho	Dorsiflexão e eversão dos pés	Tibial anterior e fibulares	–	Reflexo aquileu	
	S1	Plantas dos pés	Flexão plantar dos pés	Gastrocnêmio, sóleo e tibial posterior	–	Reflexo aquileu	Deambula com ou sem órtoses curtas nas pernas
Sacral	S2	Face posterior da perna e coxa	Flexão dos dedos dos pés	Flexor do hálux	Bexiga e reto	Reflexo anal	
	S3	Meio das nádegas	–	–	Bexiga e reto	Reflexo anal	Deambula sem órtoses
	S4	Parte medial das nádegas	–	–	Bexiga e reto	Reflexo anal	

Fonte: De Noetzel MJ. Myelomeningocele: Current concepts of management. *Clin Perinatol* 1984;6:318.

3. **Genética clínica.** Comece uma avaliação dismorfológica completa e o aconselhamento genético durante a primeira hospitalização e no acompanhamento durante as consultas ambulatoriais.
4. **Urologia.** Consulte um urologista no dia do nascimento em virtude do risco de uropatia obstrutiva.
5. **Ortopedia.** O cirurgião ortopedista pediátrico é responsável pela avaliação inicial de anormalidades músculo-esqueléticas e manejo a longo prazo da deambulação, assentos e estabilidade da coluna vertebral. Os pés tortos, freqüentemente encontrados nesses neonatos, devem ser avaliados e podem ser tratados durante essa hospitalização.
6. **Fisioterapia.** Realize um exame muscular minucioso tão logo possível e recrute fisioterapeutas para planejar os programas de fisioterapia ambulatoriais.
7. **Serviço social.** Solicite um assistente social familiarizado com as necessidades especiais das crianças com defeitos do tubo neural para reunir-se com os pais tão logo possível. As crianças com mielomeningocele podem requerer parcela considerável do tempo e recursos dos pais, desse modo impondo estresse significativo aos pais e irmãos.

B. **Exames de diagnóstico.** Durante a primeira hospitalização, devem-se realizar os seguintes exames na maioria das crianças com mielomeningocele. A seqüência desses exames varia de acordo com cada situação.

1. **Radiografias**
   a. **Tórax.** Deformidades das costelas são comuns; malformações cardíacas também podem ser identificadas.
   b. **Coluna vertebral.** Anormalidades dos corpos vertebrais, ausência ou defeito dos arcos posteriores e evidências de cifose são comuns.
   c. **Quadris.** Evidências de displasia dos quadris são comuns, e algumas crianças com defeitos do tubo neural nascem com luxação dos quadris. Conforme mencionado, a ultra-sonografia dos quadris pode ser bastante útil para o ortopedista (veja o Cap. 28).
2. O nível de **creatinina sérica** deve ser medido caso os padrões de micção pareçam anormais no início. Os níveis de potássio podem estar elevados no recém-nascido com anúria.
3. A **ultra-sonografia do trato urinário** é útil para avaliar possível hidronefrose e/ou anormalidades estruturais do trato urinário superior.
4. O **estudo urodinâmico** deve ser realizado no início da hospitalização ou logo após a alta para documentar o estado da bexiga e a função e inervação do esfíncter urinário, e servirá de base para comparação no futuro.
5. Considere realizar **cistouretrografia miccional** se houver uma anormalidade no estudo ultra-sonográfico ou urodinâmico, no contexto de um nível sérico de creatinina crescente.
6. A **tomografia computadorizada (TC) ou RM do crânio** é geralmente desnecessária antes do reparo do defeito no dorso, mas em geral deve ser realizada logo depois, ainda que não existam evidências clínicas de hidrocefalia. Se a ultra-sonografia estiver disponível e puder avaliar com acurácia a presença de hidrocefalia, é uma alternativa à TC inicial. A RM é particularmente valiosa na avaliação da fossa posterior e de siringomielia.

V. TRATAMENTO

A. **Cirurgia fetal.** O reparo *in utero* tem sido realizado em seres humanos desde 1994. Estudos observacionais sugeriram que o reparo *in utero* está associado a taxas mais baixas de derivação ventrículo-peritoneal (VP) e reversão constante da herniação do metencéfalo. Os efeitos a longo prazo permanecem incertos. Um estudo controlado randomizado multicêntrico da correção cirúrgica *versus* tratamento convencional está em andamento (www.spinabifidamoms.com). Até que os resultados estejam disponíveis, todos os reparos *in utero* devem ser realizados sob um protocolo de pesquisa.

B. **Perinatal.** Deve-se considerar um parto cesáreo, pois estudos observacionais mostraram possível melhora da sobrevida e dos desfechos neuromotores com o parto cirúrgico. Ao nascimento, o saco muito delgado freqüentemente deixa extravasar líquido. Mantenha o recém-nascido em decúbito ventral, com uma gaze umedecida em solução salina estéril colocada sobre o defeito. Isso reduz a contaminação bacteriana e a lesão relacionada com desidratação. Administre antibióticos intravenosos (ampicilina e gentamicina) para diminuir o risco de meningite, particularmente por estreptococos do grupo B. As crianças com um defeito vertebral aberto podem receber inoculação maciça de bactérias diretamente para o sistema nervoso no momento do parto vaginal ou até mesmo *in utero* caso as membranas placentárias se rompam precocemente. A meningite é uma complicação particularmente devastadora. Em virtude do potencial de alergia e da possível anafilaxia ao látex, não se deve utilizar nenhum equipamento com látex.

C. **Tratamento cirúrgico.** O tratamento neurocirúrgico inicial da mielomeningocele aberta consiste em (i) fechamento do defeito para prevenir infecção e (ii) redução da PIC elevada. O dorso deve ser fechado no primeiro dia de vida ou tão logo possível para minorar a contaminação bacteriana e o risco de infecção. Técnicas estão disponíveis para fechar até mesmo defeitos cutâneos muito grandes sem enxerto cutâneo. A hipertensão intracraniana pode ser controlada inicialmente por drenagem ventricular contínua. Tipicamente, depois que o dorso é fechado, pode-se instalar uma derivação VP. Alguns neurocirurgiões preferem inserir um cateter no momento de fechamento do defeito. Se for necessário instalar uma derivação como um segundo procedimento após fechamento do dorso, deve-se realizar monitoração estreita do perímetro cefálico porque a PIC freqüentemente sobe após o fechamento do defeito nos pacientes sem derivação.

As crianças cujo defeito é coberto com pele e, por conseguinte, cujo sistema nervoso não está sob risco de contaminação bacteriana podem ser submetidas a reparo eletivo. Esse reparo pode ser realizado na idade de 1 mês ou depois.

D. Pais. Mantenha os pais adequadamente informados sobre o estado da criança. O envolvimento de múltiplos especialistas realça a importância da identificação de um médico assistente primário para coordenar o fluxo de informações.

VI. PROGNÓSTICO

A. Sobrevida. Quase todas as crianças com defeitos do tubo neural, até mesmo aquelas gravemente afetadas, sobreviverão por muitos anos. Em um recente estudo observacional grande, a taxa de sobrevida após 1 ano das crianças com mielomeningocele foi de aproximadamente 91%, enquanto a de encefalocele foi de 79%. As taxas de sobrevida parecem ter aumentado desde o início do enriquecimento com ácido fólico do suprimento de grãos nos Estados Unidos, possivelmente graças a uma diminuição geral da intensidade ou localização das lesões. Também deve-se salientar que as taxas de sobrevida são significativamente influenciadas pelo viés de seleção de diagnóstico pré-natal e interrupção das gestações mais gravemente afetadas, e pelas decisões de intervir ou omitir o tratamento clínico e cirúrgico agressivo no período neonatal inicial. A maioria das mortes acomete as crianças mais gravemente afetadas e provavelmente está relacionada com disfunção do tronco encefálico.

B. Desfecho motor e intelectual

1. **Desfecho motor.** Depende mais do nível de paralisia e da intervenção cirúrgica que da hidrocefalia congênita. Em um estudo a longo prazo de crianças com espinha bífida, 46% dos adultos jovens deambulavam, 13% deambulavam parcialmente e os demais precisavam de cadeira de rodas. Dentre os indivíduos com lesões no nível sacral, 93% deambulavam sem qualquer auxílio. É provável que ocorrerá um atraso no progresso motor na maioria das crianças com defeitos do tubo neural, mas o uso de órtoses apropriadas, intervenções de fisioterapia e monitoração e tratamento da cifose e escoliose atenuarão esse problema. Fatores como obesidade, hospitalizações freqüentes, ancoramento da medula espinhal e úlceras de decúbito também contribuem para os atrasos motores.
2. **Desfecho intelectual.** Três subgrupos identificáveis estão sob risco de retardo mental: as crianças com hidrocefalia grave ao nascimento, as que contraem infecção do sistema nervoso central no início da vida e aquelas cuja hipertensão intracraniana não é controlada adequadamente. Encontra-se retardo mental verdadeiro mais comumente nas crianças que apresentam lesões em nível torácico alto, história de infecção do sistema nervoso central e hidrocefalia com manto cortical < 1 cm. A realização de testes formais do desenvolvimento é fundamental, porque déficits visuais/perceptivos e dificuldades motoras finas podem prejudicar a função intelectual. No estudo citado no texto precedente, 85% dos indivíduos com mielomeningocele freqüentavam ou haviam concluído o ensino médio ou a universidade. Cerca de 37% necessitavam de auxílio adicional com os trabalhos escolares ou freqüentavam turmas de educação especial. Crises parciais complexas foram detectadas em 23%. As crises epilépticas podem contribuir para uma função intelectual deficiente e devem ser cogitadas nas crianças, especialmente em escolares que perderam marcos do desenvolvimento cognitivo.

C. Morbidade. O número de hospitalizações, de dias no hospital e de cirurgias necessárias é muito menor em crianças com lesões no nível sacral e muito maior naquelas com lesões torácicas. No estudo a longo prazo citado anteriormente, 86% das crianças foram submetidas a derivação VP, e a grande maioria dos casos necessitou de revisão da derivação. Liberação da medula espinhal ancorada foi necessária em 32%, e observou-se escoliose em 49%, dos quais cerca de metade exigiu um procedimento de fusão vertebral. Cerca de 85% da coorte precisa de cateterismo intermitente asséptico devido a disfunção vesical, 80% alcança continência vesical social e metade tem algum grau de incontinência intestinal. A hipersensibilização ao látex é observada em um terço das crianças, e pode acarretar anafilaxia ameaçadora à vida.

Cerca de 5% dos recém-nascidos com defeitos do tubo neural manifestam sintomas relacionados com a malformação de Arnold-Chiari II. Os sintomas pontobulbares incluem estridor, oftalmoplegia, apnéia, reflexo nauseoso anormal e vômitos (muitas vezes confundidos com refluxo gastresofágico). Tais sintomas podem indicar disfunção da derivação, mas freqüentemente desaparecem sem tratamento. Caso persistam, especialmente se associados a cianose, o prognóstico é reservado, com risco de insuficiência respiratória e morte. A descompressão da fossa posterior e laminectomia cervical são opções cirúrgicas, porém muitas vezes não logram êxito.

Leituras Sugeridas

American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics* 1999; 104:325–327.

Bol KA, Collins JS, Kirby RS. The National Birth Defects Prevention Network. Survival of infants with neural tube defects in the presence of folic acid fortification. *Pediatrics* 2006; 117:803.

Bowman RM, McLone DG, Grant JA, et al. Spina bifida outcome: A 25-year prospective. *Pediatr Neurosurg* 2001; 34(3):114–120.

Cowchock S, Ainbender E, Prescott G. The recurrence risk for neural tube defects in the United States: A collaborative study. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149:744.

Czeizel AE, Duds I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327:1832.

Feuchtbaum LB, Currier RJ, Riggle S, et al. Neural tube defect prevalence in California (1990–1994): Eliciting patterns by type of defect and maternal race/ethnicity. *Genet Test* 1999; 3:265.

Goh YI, Bollano E, Einerson TR, et al. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28:680.

Jobe AH. Fetal surgery for myelomeningocele. *N Engl J Med* 2002; 347:4–6.

Johnson MP, Gerdes M, Rintoul N, et al. Maternal-fetal surgery for myelomeningocele: Neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1145.

Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J. Spina bifida. *Lancet* 2004; 364:1885.

MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the medical research council vitamin study. *Lancet* 1991; 338:131.

Volpe JJ. Human brain development. In: Volpe JJ, ed. *Neurology of the Newborn*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001:3.

Walsh DS, Adzick NS. Foetal surgery for spina bifida. *Semin Neonatol* 2003; 8(3):197–205.

PROBLEMAS ORTOPÉDICOS

James R. Kasser

28

Este capítulo descreve as anormalidades músculo-esqueléticas comuns que podem ser detectadas no período neonatal. O parecer de um cirurgião ortopedista freqüentemente é necessário para realizar tratamento definitivo após a avaliação inicial.

I. TORCICOLO MUSCULAR CONGÊNITO (TMC)

A. O **TMC** é um distúrbio caracterizado por limitação dos movimentos do pescoço, assimetria da face e do crânio e posição inclinada da cabeça. Em geral, é causado por encurtamento do **músculo esternoclidomastóideo (ECM)**, mas pode ser secundário à adaptação muscular por posição *in utero* anormal da cabeça e do pescoço.

1. A **etiologia** do músculo ECM encurtado é incerta; em muitos recém-nascidos, decorre de uma posição *in utero* anormal, e em alguns, de estiramento do músculo durante o parto. O resultado do último é contratura do músculo associada a fibrose. Uma hipótese é que a anormalidade do ECM advém de uma síndrome de compartimento que ocorreria no momento do parto.
2. **Evolução clínica.** A limitação dos movimentos é mínima ao nascimento, mas aumenta durante as primeiras semanas. Aos 10 a 20 dias, encontra-se freqüentemente uma massa no músculo ECM. A massa desaparece gradualmente, e as fibras musculares são parcialmente substituídas por tecido fibroso, que se contrai e limita os movimentos da cabeça. Em virtude da rotação limitada da cabeça, o lactente repousa sobre o lado ipsilateral da face na posição em decúbito ventral e no lado contralateral quando em decúbito dorsal. A pressão do apoio sobre um lado da face e o osso occipital oposto contribui para as assimetrias facial e craniana. O zigoma ipsilateral é deprimido e o occipício contralateral, achatado.
3. **Tratamento.** A maioria dos neonatos responde favoravelmente ao posicionamento da cabeça na direção oposta àquela produzida pelo músculo encurtado. Podem-se usar tijolos acolchoados ou sacos de areia para ajudar a manter a posição da cabeça, até que a criança seja capaz de movimentar-se ativamente liberando a cabeça. Alongamento passivo por rotação da cabeça para o lado ipsilateral e inclinação em direção ao lado contralateral também pode ser útil. Na maioria dos lactentes, o torcicolo resolve-se até 1 ano de idade. Os pacientes que apresentam assimetria da face e cabeça e movimentos limitados após 1 ano de idade devem ser considerados para liberação cirúrgica do músculo ECM.

B. **Diagnóstico diferencial.** O torcicolo com movimentos limitados do pescoço pode advir de uma anormalidade congênita na região cervical da coluna vertebral. Alguns neonatos com esse distúrbio também possuem um músculo ECM encurtado. Tais neonatos provavelmente têm limitação significativa dos movimentos ao nascimento, o que não costuma ser encontrado no TMC. A avaliação radiológica da região cervical é necessária para definir esse diagnóstico. Uma infecção na área retrofaríngea pode apresentar-se com torcicolo. A massa cervical do torcicolo observada no músculo ECM pode ser diferenciada de outras lesões cervicais por ultra-sonografia.

II. POLIDACTILIA

A. A **duplicação de um dedo** varia desde um pequeno bulbo cutâneo até um dedo quase perfeitamente formado. O tratamento desse problema é variável. As síndromes associadas a polidactilia incluem síndrome de Laurence-Moon-Biedl, displasia condroectodérmica, síndrome de Ellis-van Creveld e trissomia do 13. A polidactilia geralmente é herdada de modo autossômico dominante, com penetrância variável.

B. **Tratamento**

1. O bulbo cutâneo pequeno e inerte, sem osso ou cartilagem, na borda ulnar da mão ou borda lateral do pé pode ser ligado e observado até desenvolver necrose por 24 horas. A parte distal à sutura deve ser removida. Deve-se aplicar um anti-séptico no coto residual duas vezes ao dia para prevenir infecção. Não se devem ligar dedos no lado radial da mão (polegar) nem na borda medial do pé.
2. Quando dedos duplicados contêm osso ou músculo inserido por mais do que uma pequena ponte de pele, o tratamento é adiado até que o paciente seja avaliado por um ortopedista ou cirurgião de mão. Em geral, a polidactilia é tratada cirurgicamente no primeiro ano de vida, após 6 meses de idade. As radiografias podem ser postergadas para quando forem essenciais ao tratamento definitivo.

III. **FRATURA DE CLAVÍCULA** (veja o Cap. 20)

A. A **clavícula** é o local da fratura mais comum associada ao parto.

B. Em geral, define-se o **diagnóstico** logo após o nascimento, quando o recém-nascido não movimenta o braço no lado afetado ou chora quando o braço é movimentado. Pode haver dor à palpação, tumefação ou crepitação no local. Em alguns casos, o osso está angulado. Confirma-se o diagnóstico por radiografias. Uma fratura "indolor" descoberta na radiografia de tórax é mais provavelmente uma pseudo-artrose (ausência de consolidação) congênita. Todas as pseudo-artroses ocorrem no lado direito, salvo se associadas a dextrocardia.

C. A **evolução clínica** é tal que as fraturas de clavícula consolidam-se sem dificuldade. O **tratamento** consiste em garantir o conforto do recém-nascido. Se o braço e o ombro forem deixados desprotegidos, ocorre movimento no local da fratura quando o bebê é segurado. Costumamos prender a manga do bebê à camisa e colocamos um sinal nele a fim de lembrar à equipe para reduzir os movimentos da clavícula. Não há necessidade de redução. Se a fratura parecer dolorosa, uma atadura para diminuir os movimentos do braço é oportuna.

IV. **ESCOLIOSE CONGÊNITA E INFANTIL**

A. A **escoliose congênita** é uma curvatura lateral da coluna vertebral secundária a falha da formação de uma vértebra ou da segmentação. Pode ser difícil detectar escoliose no recém-nascido; contudo, por meio da inclinação lateral do tronco na posição em decúbito ventral, geralmente se observa uma diferença nos movimentos. A escoliose congênita é diferenciada da **escoliose infantil**, na qual nenhuma anomalia vertebral está presente. A escoliose infantil muitas vezes melhora espontaneamente, mas o distúrbio pode ser progressivo nos lactentes que apresentam curvatura vertebral > 20 graus. Se a escoliose for progressiva, o tratamento está indicado e deve-se obter ressonância magnética (RM) da coluna vertebral à procura de patologia na medula espinhal. Raramente, a escoliose congênita grave pode ser denominada *síndrome de insuficiência torácica* e está associada a comprometimento pulmonar.

B. **Evolução clínica.** A escoliose congênita agrava-se em muitos pacientes. O emprego de órtose nas curvas congênitas geralmente é inútil. A correção cirúrgica com expansão torácica ou fusão limitada pode estar indicada antes que a curva se torne grave. Muitos pacientes com escoliose congênita possuem anormalidades renais ou de outras vísceras. Todos os pacientes são submetidos a triagem com ultra-sonografia abdominal.

V. **DISPLASIA DESENVOLVIMENTAL DO QUADRIL (DDQ).** A maioria dos quadris (mas nem todos) que estão luxados ao nascimento pode ser diagnosticada por um exame físico cuidadoso (veja o Cap. 3A). O *U.S. Preventive Services Task Force* não recomendou a triagem ultra-sonográfica generalizada da DDQ em neonatos. Essa triagem é comum na Europa, mas não nos Estados Unidos. O ultra-som do quadril é útil ao diagnóstico nos casos de alto risco. Em geral, a ultra-sonografia é adiada como técnica de triagem até 1 mês de idade a fim de evitar a alta incidência de resultados falso-positivos. O exame radiográfico não define o diagnóstico no recém-nascido porque a cabeça femoral não está calcificada, mas revela a fossa acetabular anormal observada na displasia do quadril. Existem três tipos de luxação congênita.

A. A **DDQ clássica** é diagnosticada pela presença do sinal de Ortolani. O quadril é instável e luxa-se à adução e também à extensão do fêmur, mas reposiciona-se prontamente quando o fêmur é abduzido em flexão. Não há assimetria da pelve. Esse tipo de luxação é mais comum em meninas e em geral unilateral, mas pode ser bilateral. Os quadris que são instáveis ao nascimento freqüentemente se tornam estáveis após alguns dias. O recém-nascido com quadris instáveis após 5 dias de vida deve ser tratado com uma órtose que mantenha os quadris fletidos e abduzidos. O **tirante de Pavlik** tem sido usado eficazmente para tratar esse grupo de pacientes, com taxa de sucesso aproximada de 80%. Usa-se o ultra-som para monitorar o quadril durante o tratamento, bem como confirmar o diagnóstico inicial.

B. O **tipo teratológico de luxação** ocorre no início da gestação. A **cabeça femoral não se reposiciona à flexão e abdução;** isto é, o sinal de Ortolani está ausente. Se a luxação for unilateral, pode haver assimetria das pregas glúteas e movimentos assimétricos com abdução limitada. Na luxação bilateral, o períneo é amplo e as coxas dão a impressão de serem mais curtas do que o normal. Contudo, esses achados passam despercebidos facilmente, e exigem um exame físico extremamente cuidadoso. O tratamento da luxação teratológica do quadril baseia-se na redução aberta. Exercícios para reduzir a contratura estão indicados, mas o tirante de Pavlik não é benéfico.

C. O **terceiro tipo de luxação** ocorre tardiamente, é unilateral e está associado a **contratura congênita em abdução** do quadril contralateral. A contratura em abdução causa obliqüidade pélvica. A pelve é mais baixa no lado da contratura, o que é desfavorável para o quadril contralateral, e o acetábulo pode não desenvolver-se bem. Após a idade de 6 semanas, os lactentes com esse tipo de luxação apresentam uma perna curta evidente e pregas glúteas assimétricas. Alguns lactentes apresentarão um acetábulo displásico, o que subseqüentemente pode permitir subluxação do quadril. O tratamento da displasia é com o tirante de Pavlik, mas, após 8 meses de idade, outros métodos terapêuticos podem ser necessários.

VI. ***GENU RECURVATUM,*** ou hiperextensão do joelho, não é uma anormalidade séria e é facilmente reconhecido e tratado. Porém, deve ser diferenciado de subluxação ou luxação do joelho, que também pode apresentar-se com hiperextensão articular. As duas últimas anormalidades são mais sérias e exigem tratamento mais extenso.

A. O ***genu recurvatum* congênito** é secundário à posição *in utero* com hiperextensão do joelho. É tratado com sucesso por mudanças repetidas de aparelhos gessados, instituindo-se flexão progressiva do joelho até

ele atingir 90 graus de flexão. Graus leves de *genu recurvatum* são tratados com exercícios passivos de alongamento.

B. Todos os recém-nascidos com **hiperextensão do joelho** devem ser submetidos a exame radiográfico para distinguir entre *genu recurvatum* e **luxação verdadeira do joelho.** No *genu recurvatum* congênito, as epífises tibial e femoral estão em alinhamento apropriado, exceto pela hiperextensão. No joelho subluxado com luxação, a tíbia é completamente anterior ou anterolateral ao fêmur. A tíbia está deslocada para a frente em relação ao fêmur e, com freqüência, também lateralmente.

Fibrose congênita do quadríceps freqüentemente acompanha a luxação fixa do joelho, e a redução aberta é essencial, pois a tentativa de tratamento do joelho luxado com alongamento e trocas repetidas de aparelho gessado é perigosa e pode provocar lesão da placa epifisária.

C. **Tratamento.** Os joelhos hiperestendidos ou subluxados são tratados com manipulação e uso de calhas após o parto, com flexão e redução progressivas dos joelhos.

VII. DEFORMIDADES DOS PÉS

A. **Metatarso aduzido (MTA)** é um distúrbio no qual os metatarsais situam-se em posição aduzida, mas o aspecto nem sempre revela a intensidade do problema. A necessidade de tratamento é determinada pela diferença no grau de alteração estrutural nos metatarsais e na articulação tarsometatársica.

1. A maioria dos neonatos com MTA tem **deformidades posicionais** que provavelmente são causadas pela posição *in utero*. O tipo posicional de MTA é flexível, e os metatarsais podem ser corrigidos passivamente para abdução com pouca dificuldade. **Esse distúrbio não requer tratamento.**
2. O **MTA estrutural** tem uma deformidade em adução relativamente fixa da parte anterior do pé, e os metatarsais não podem ser abduzidos passivamente. A etiologia não foi identificada de maneira definitiva, mas provavelmente está relacionada com a posição *in utero*. É visto mais comumente em primogênitos e nas gestações com oligoidrâmnio. A maioria dos recém-nascidos com os tipos estruturais de MTA tem uma deformidade em valgo da parte posterior do pé. **A deformidade estrutural precisa ser tratada com manipulação e imobilização por sapato ou aparelho gessado** até que ocorra correção. Embora não haja urgência no tratamento, é mais fácil corrigir o distúrbio cedo do que tarde, e deve-se instituir o tratamento antes que a criança deambule.

B. As **deformidades calcaneovalgas** resultam de uma posição *in utero* do pé que mantém o tornozelo dorsifletido e abduzido. Ao nascimento, o dorso do pé está encostado contra a face anterior da perna. Não parece haver alterações estruturais nos ossos. A seqüela dessa deformidade parece ser um pé valgo ou pronado que é mais intenso do que o típico pé pronado observado em crianças no segundo ano de vida. A necessidade de tratar o distúrbio é variável, e nenhum estudo fundamenta qualquer uma das condutas. **O tratamento consiste em exercícios ou aplicação de aparelho gessado curto para a perna** que manterá o pé em flexão plantar e inversão. Se o pé não permitir flexão plantar até a posição neutra, aparelhos gessados estão indicados. Os aparelhos gessados são trocados de acordo com o crescimento e mantidos até que a flexão plantar e a inversão sejam iguais às do outro pé. Em geral, o pé é mantido em aparelho gessado por 6 a 8 semanas. Os pés que permanecem na posição calcaneovalga por vários meses têm maior probabilidade de apresentar *pé valgo* residual significativo; uma deformidade calcaneovalga fixa ou rígida provavelmente representa tálus vertical congênito.

C. **Pé torto congênito** é uma deformidade de etiologia multifatorial. Um parente em primeiro grau de paciente com essa deformidade está sob risco 20 vezes mais alto do que a população geral de ter pé torto. O risco em irmãos subseqüentes é de 3 a 5%. A ocorrência mais freqüente em primogênitos e a associação ao oligoidrâmnio também sugerem uma influência da compressão *in utero*. Em alguns casos, o pé torto faz parte de uma síndrome. Os recém-nascidos com disfunção neurológica (espinha bífida) freqüentemente têm pé torto.

1. **Existem três e às vezes quatro componentes na deformidade.** O pé é eqüino, cavo e varo, com adução da sua parte anterior; portanto, o pé torto é um tálipe eqüinovaro com adução metatarsal. Cada uma dessas deformidades é rígida o suficiente para impedir que o examinador realize correção passiva até a posição neutra. O grau de rigidez é variável em cada paciente.
2. O **tratamento** deve ser instituído logo, nos primeiros dias após o nascimento. Um método eficaz de tratamento **consiste na manipulação e aplicação de ataduras, ou calhas ou aparelhos de fibra de vidro que são trocados a intervalos de poucos dias.** Se o tratamento conservador não lograr êxito na correção das deformidades, institui-se comumente o método terapêutico de Ponseti com aparelhos gessados seriados seguidos por tenotomia do tendão-de-aquiles. O tratamento deve começar quando a criança está medicamente estável nas primeiras semanas de vida. Fisioterapia e uso de calhas são usadas como tratamento inicial no recém-nascido com problemas médicos complexos.

Leituras Sugeridas

Cooperman DR, Thompson GH. Neonatal orthopaedics. In: Fanatoff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal perinatal medicine*, 6th ed. St. Louis: Mosby, 1997:1709.

Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002.

Lovell WW, Winter RB, eds. *Pediatric orthopaedics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

29A HIPOGLICEMIA E HIPERGLICEMIA

Richard E. Wilker

A **hipoglicemia** é um dos distúrbios metabólicos mais comuns no berçário e na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). No entanto, sua definição, importância clínica e manejo permanecem controversos. Os níveis da glicemia freqüentemente são mais baixos em neonatos do que em crianças maiores ou adultos, mas a confirmação do diagnóstico de hipoglicemia clinicamente significativa exige que se interprete o nível de glicemia dentro do contexto clínico. A maioria dos casos de hipoglicemia neonatal é transitória, responde prontamente ao tratamento e está associada a excelente prognóstico. Embora a hipoglicemia persistente tenha maior probabilidade de estar associada a distúrbios endócrinos e possíveis seqüelas neurológicas, uma revisão sistemática recente por Boluyt não identificou nenhum estudo que quantificasse de maneira válida os efeitos da hipoglicemia neonatal no neurodesenvolvimento subseqüente.

A **hiperglicemia** é muito raramente observada no berçário, mas é freqüente nos recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (MBPN) na UTIN.

I. HIPOGLICEMIA. A glicose provê ao feto 60 a 70% das suas necessidades de energia. Quase toda a glicose fetal origina-se da circulação materna através do processo de difusão facilitada transplacentária, que mantém os níveis fetais de glicose em aproximadamente dois terços dos níveis maternos. A ligadura do cordão umbilical ao nascimento interrompe abruptamente a fonte de glicose e, para manter níveis de glicose adequados, o recém-nascido deve responder rapidamente por glicogenólise das reservas hepáticas, indução de gliconeogênese e utilização dos nutrientes exógenos da alimentação. Durante essa transição, os níveis de glicose do recém-nascido caem até o seu nadir com 1 a 2 horas de vida, então sobem e estabilizam-se em valores médios de 65 a 70 mg/dL às 3 ou 4 horas de vida.

A. Incidência. A incidência relatada de hipoglicemia varia com a definição, mas estimou-se que ocorra em cerca de 16% dos neonatos grandes para a idade gestacional (GIG) e 15% daqueles pequenos para a idade gestacional (PIG).

B. Definição. A discussão sobre a incidência, os efeitos e o tratamento da hipoglicemia tem sido prejudicada pela falta de consenso sobre sua definição.

1. Definições históricas

a. Definições epidemiológicas

i. As definições iniciais dos níveis neonatais normais de glicemia foram obtidas por medição da glicemia em populações de neonatos, alguns dos quais não estavam sendo alimentados nem recebendo outras fontes de glicose. A definição estatística do normal, valores que estão dentro de dois desvios-padrão da média, resultou na aceitação de níveis de glicemia na faixa de 20 a 30 mg/dL.

Essa definição foi influenciada pela prática clínica na época, e não definiu o nível de glicemia "ideal" no recém-nascido. Não é mais aceita geralmente.

b. A definição clínica (**tríade de Whipple**) requer o seguinte:

i. Medição fidedigna de um nível de glicemia baixo.

ii. Sinais e sintomas compatíveis com hipoglicemia. **O aparecimento de sinais ou sintomas clínicos pode ser uma evidência tardia de hipoglicemia.**

iii. Resolução dos sinais e sintomas depois que o nível de glicemia é restaurado à faixa normal.

2. Limiar operacional. Cornblath recomendou o uso de um **limiar operacional** para o manejo da glicemia em neonatos. O limiar operacional é uma indicação para ação, e não um diagnóstico de doença.

a. Define o nível de glicemia no qual se deve considerar uma intervenção com base no conhecimento atual.

b. Difere da meta terapêutica.

c. Depende do estado clínico e da idade.

d. Não define o normal ou o anormal.

e. Provê uma margem de segurança.

f. Os limiares operacionais são sugeridos por Cornblath et al.

i. Recém-nascido a termo sadio.

a) Menos de 24 horas de idade — 30 a 35 mg/dL é aceitável na primeira medição, mas o limiar é elevado para 45 mg/dL após o início da alimentação ou se a medição for repetida nas primeiras 24 horas.

b) Após 24 horas, o limiar deve ser aumentado para 45 a 50 mg/dL.

ii. Neonato com sinais ou sintomas anormais — 45 mg/dL.

iii. Neonatos assintomáticos com fatores de risco para hipoglicemia — 36 mg/dL. Vigilância estreita é essencial, e deve-se intervir se a glicemia permanecer abaixo desse nível, não aumentar após a alimentação ou surgirem sinais clínicos anormais.

iv. Em qualquer recém-nascido, se os níveis de glicemia forem < 20 a 25 mg/dL, glicose IV é necessária para aumentar o nível até > 45 mg/dL.

3. **A importância de um dado nível de glicemia depende do método de medição, da idade gestacional do neonato, da idade cronológica e de outros fatores de risco.**
4. **A ausência de sintomas francos na presença de baixos níveis de glicose não exclui lesão do sistema nervoso central (SNC). Não existem evidências indicando que o neonato prematuro ou pequeno esteja protegido dos efeitos de oferta inadequada de glicose para o SNC.**
5. Não existe um valor único abaixo do qual a ocorrência de lesão cerebral é certa.
6. Um nível de glicemia < 40 mg/dL em qualquer momento em qualquer neonato exige medições repetidas da glicemia para documentar valores normais.
7. Nas primeiras horas de vida, neonatos assintomáticos normais podem ter níveis de glicose transitórios entre 30 e 39 mg/dL, que aumentarão espontaneamente ou em resposta à alimentação. Tais recém-nascidos têm excelente prognóstico.
8. Com base em recentes estudos clínicos, metabólicos, neuroanatômicos e do desenvolvimento, nosso objetivo é manter a glicemia > 45 mg/dL no primeiro dia e, depois, > 50 mg/dL.

C. Etiologia

1. **Aumento da utilização de glicose: hiperinsulinismo**

a. Mães diabéticas (veja o Cap. 2A).

b. Recém-nascidos GIG. A assistência obstétrica pré-natal atual inclui a avaliação de intolerância à glicose nas mães, e o número de recém-nascidos não diagnosticados de mães com diabetes gestacional diminuiu. Há incidência de 16% de hipoglicemia em neonatos GIG de mães não-diabéticas, portanto recomenda-se triagem rotineira da glicemia nesses neonatos.

c. Eritroblastose (ilhotas de Langerhans hiperplásicas) (veja os Caps. 18 e 26A).

d. Hiperplasia de células da ilhota, hiperfunção, hiperinsulinismo focal ou hiperinsulinismo difuso (mutações de *SUR1* [receptor de sulfoniluréia de alta afinidade] ou K_{IR} 6.2 [gene do canal de potássio]).

e. Síndrome de Beckwith-Wiedemann (macrossomia, microcefalia leve, onfalocele, macroglossia, hipoglicemia e visceromegalia).

f. Tumores produtores de insulina (nesidioblastose, adenoma de células da ilhota ou dismaturidade de células da ilhota).

g. Terapia tocolítica materna com agentes β-simpaticomiméticos (terbutalina).

h. Terapia materna com clorpropamida (Diabinese); possivelmente, uso materno de diuréticos tiazídicos (clorotiazida).

i. Cateter arterial umbilical mal posicionado, utilizado para infusão de glicose em alta concentração nas artérias celíaca e mesentérica superior, em T11 a L2, estimulando a liberação de insulina pelo pâncreas.

j. Interrupção abrupta da infusão de altas taxas de glicose.

k. Após exsanguineotransfusão com sangue contendo alta concentração de glicose.

i. Resposta exacerbada à transição neonatal.

2. **Redução da produção/reservas**

a. Prematuridade.

b. Crescimento intra-uterino restrito (CIUR).

c. Taxa calórica inadequada.

d. Retardo no início da alimentação.

3. **Aumento da utilização e/ou redução da produção.** Todo neonato com um dos distúrbios a seguir deve ser avaliado para hipoglicemia; glicose parenteral pode ser necessária no tratamento desses neonatos.

a. **Estresse perinatal**

i. Sepse.

ii. Choque.

iii. Asfixia.

iv. Hipotermia (aumento da utilização).

v. Dificuldade respiratória.

vi. Após ressuscitamento.

b. **Exsanguineotransfusão** com sangue heparinizado que tenha baixo nível de glicose na ausência de infusão de glicose; hipoglicemia reativa após exsanguineotransfusão com sangue contendo citrato-fosfato-dextrose (CPD) relativamente hiperglicêmico.

c. **Defeitos no metabolismo de carboidratos** (veja o Cap. 29D)
   i. Doença de depósito de glicogênio.
   ii. Intolerância à frutose.
   iii. Galactosemia.

d. **Deficiência endócrina**
   i. Insuficiência supra-renal.
   ii. Deficiência hipotalâmica.
   iii. Hipopituitarismo congênito.
   iv. Deficiência de glucagon.
   v. Deficiência de epinefrina.

e. **Defeitos no metabolismo de aminoácidos** (veja o Cap. 29D)
   i. Doença da urina em xarope de bordo.
   ii. Acidemia propiônica.
   iii. Acidemia metilmalônica.
   iv. Tirosinemia.
   v. Acidemia glutárica tipo II.
   vi. Acidúria etilmalônica adípica.

f. **Policitemia.** A hipoglicemia pode advir de maior utilização de glicose pela massa aumentada de eritrócitos. A quantidade reduzida de soro por gota de sangue pode gerar uma leitura de hipoglicemia nas análises laboratoriais do sangue total, mas um nível de glicose normal nas análises do soro.

g. **Tratamento materno com β-bloqueadores (p. ex., labetalol ou propranolol).** Os mecanismos possíveis incluem:
   i. Prevenção de estimulação simpática da glicogenólise.
   ii. Prevenção da recuperação das diminuições induzidas por insulina dos ácidos graxos livres e glicerol.
   iii. Inibição dos aumentos induzidos por epinefrina dos ácidos graxos livres e lactato após exercício.

D. Diagnóstico

1. **Os sintomas atribuídos à hipoglicemia são inespecíficos.**
   a. Tremores, abalos ou irritabilidade.
   b. Crises epilépticas, coma.
   c. Letargia, apatia e hipotonia.
   d. Recusa alimentar, vômitos.
   e. Apnéia.
   f. Choro fraco ou agudo.
   g. Cianose.
   h. Alguns neonatos são assintomáticos.

2. **Triagem.** Os níveis de glicemia devem ser medidos rotineiramente nos recém-nascidos com fatores de risco para hipoglicemia e naqueles com sintomas atribuíveis à hipoglicemia (veja I.C e I.D.1).
   a. Os neonatos com fatores de risco devem ter a glicemia medida nas primeiras 1 ou 2 horas após o nascimento. O período durante o qual a triagem deve ser continuada depende dos níveis de glicose obtidos e da etiologia da hipoglicemia (veja I).
      i. Os recém-nascidos de mães diabéticas geralmente manifestam hipoglicemia nas primeiras horas de vida e devem ter medições precoces e freqüentes da glicemia (veja o Cap. 2A).
      ii. Os neonatos pré-termo e PIG devem ter medições da glicemia logo após o nascimento e também nos primeiros 3 ou 4 dias de vida.
      iii. Os neonatos com eritroblastose fetal devem ter os níveis de glicemia medidos após exsanguineotransfusões com sangue contendo CPD.
      iv. Os recém-nascidos sintomáticos devem ser avaliados para hipoglicemia quando os sintomas estão presentes.

3. **Fitas reagentes com medidor de refletância.** Embora amplamente usadas como recurso de triagem, as fitas reagentes não tiveram sua confiabilidade comprovada para documentar hipoglicemia em neonatos.
   a. As fitas reagentes medem a glicose no sangue total, a qual é 15% inferior aos níveis plasmáticos.
   b. As fitas reagentes estão sujeitas a resultados falso-positivos e falso-negativos, mesmo quando utilizadas com medidor de refletância.
   c. Uma análise laboratorial válida da glicose é necessária antes de se diagnosticar hipoglicemia.
   d. Se a fita reagente mostrar concentração < 45 mg/dL, o tratamento não deve ser adiado enquanto se aguarda a confirmação da hipoglicemia por análise laboratorial. Se um recém-nascido tiver sintomas que possam advir de hipoglicemia e/ou baixo nível de glicose medido por fita reagente, deve-se iniciar o tratamento imediatamente após a coleta de amostra sanguínea para confirmação.

4. Estão se desenvolvendo novos dispositivos à beira do leito para a determinação precisa e rápida dos níveis de glicose em amostras de pequeno volume.

5. **Diagnóstico laboratorial**
   a. A amostra laboratorial deve ser coletada e analisada prontamente para evitar que a medição seja falsamente reduzida por glicólise. O nível de glicose pode cair 18 mg/dL/hora em uma amostra sanguínea à espera de análise.
6. A **confirmação clínica** do diagnóstico de hipoglicemia sintomática requer a satisfação de dois requisitos:
   a. Nível sérico de glicose medido no laboratório < 40 mg/dL no momento em que os sintomas estão presentes.
   b. Resolução imediata dos sintomas com a administração de glicose IV e correção da hipoglicemia.
7. **Exames adicionais.** Quando a hipoglicemia é refratária e intensa ou se a necessidade de altas infusões de glicose durar mais de 1 semana, deve-se considerar a avaliação de algumas das causas raras de hipoglicemia (veja I.C.1). Nesse momento, um parecer da endocrinologia pode ser útil e as seguintes medições podem ser oportunas:
   a. Insulina.
   b. Hormônio do crescimento.
   c. Cortisol.
   d. Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH).
   e. Tiroxina (T_4).
   f. Hormônio estimulante da tireóide (TSH).
   g. Glucagon.
   h. Aminoácidos plasmáticos.
   i. Corpos cetônicos urinários.
   j. Substância redutora na urina.
   k. Aminoácidos urinários.
   l. Ácidos orgânicos urinários.
8. **Diagnóstico diferencial.** Os sintomas mencionados em I.D podem decorrer de muitas outras causas, com ou sem hipoglicemia associada. Se os sintomas persistirem depois que a concentração de glicose estiver na faixa normal, devem-se considerar outras etiologias. A seguir, alguns exemplos:
   a. Sepse.
   b. Doença do SNC.
   c. Exposição tóxica.
   d. Anormalidades metabólicas
      i. Hipocalcemia.
      ii. Hiponatremia ou hipernatremia.
      iii. Hipomagnesemia.
      iv. Deficiência de piridoxina.
   e. Insuficiência supra-renal.
   f. Insuficiência cardíaca.
   g. Insuficiência renal.
   h. Insuficiência hepática.

E. **Manejo.** Antecipação e prevenção, quando possíveis, são fundamentais para o manejo de recém-nascidos sob risco de hipoglicemia.
1. Os neonatos sadios que estejam sob risco de hipoglicemia (veja I.C) devem ter medições seriadas da glicemia. Os **recém-nascidos de mães diabéticas** devem ter a glicemia medida e receber tratamento, de acordo com o protocolo no Cap. 2A.
2. Outros neonatos **assintomáticos** sob risco de hipoglicemia devem ter a glicemia medida nas primeiras 1 a 2 horas de vida. Imediatamente após o nascimento e tão logo seu estado permita, eles devem ser amamentados ou receber fórmula, segundo a preferência da mãe. As refeições devem ser repetidas a cada 2 a 3 horas.
3. **O intervalo entre as medições da glicemia requer discernimento clínico.** Se a glicemia for de apenas 20 a 25 mg/dL, o bebê deve ser tratado com glicose IV tendo-se a meta de manter a glicemia > 45 mg/dL nas primeiras 24 horas e > 50 mg/dL depois.
4. **Alimentação.** Alguns neonatos assintomáticos com níveis iniciais de glicemia entre 30 e 39 mg/dL respondem à alimentação (seio materno ou mamadeira). Deve-se repetir a medição da glicemia 1 hora após a refeição. Se o nível de glicose não subir, uma conduta mais agressiva pode ser necessária. Embora a administração precoce de solução glicosada eleve transitoriamente o nível sérico de glicose, muitas vezes ocorre hipoglicemia de rebote, dentro de 1 a 2 horas após a solução glicosada. A introdução precoce de leite é preferível e freqüentemente resultará na elevação dos níveis de glicose até o normal, manutenção de níveis estáveis normais e prevenção de problemas com hipoglicemia de rebote. Às vezes, é oportuno acrescentar Polycose (4 kcal/30 g) às mamadeiras de neonatos que se alimentam bem mas têm níveis de glicemia limítrofes.
5. **Aleitamento materno.** Os neonatos alimentados ao seio têm níveis de glicemia inferiores porém níveis de corpos cetônicos superiores em comparação com bebês alimentados com fórmula. O uso de

combustíveis alternativos pode ser um mecanismo de adaptação durante os primeiros dias de vida, enquanto a amamentação está se desenvolvendo. O aleitamento materno precoce promove a gliconeogênese e aumenta a produção de precursores gliconeogênicos. Alguns recém-nascidos têm dificuldade em adaptar-se à amamentação, e a ocorrência de hipoglicemia sintomática foi relatada em neonatos alimentados ao seio após a alta hospitalar. É importante documentar a pega e a sucção de leite nos neonatos amamentados. No entanto, não há necessidade de monitorar rotineiramente os níveis de glicemia em neonatos a termo sadios alimentados ao seio que não tenham outros fatores de risco.

6. **Tratamento IV**
   a. **Indicações**
      i. Intolerância à alimentação oral.
      ii. Sintomas.
      iii. A alimentação oral não mantém os níveis de glicose normais.
      iv. Níveis de glicemia < 25 mg/dL.
   b. **Tratamento urgente**
      i. Administração de 200 mg/kg de glicose durante 1 minuto, seguida por terapia contínua conforme o texto a seguir. Isso é equivalente a 2 mL/kg de solução glicosada a 10% (SG10%), infundidos por via intravenosa durante 1 minuto.
   c. **Terapia contínua**
      i. Infusão de glicose à taxa de 6 a 8 mg de glicose/kg/minuto.
      ii. A administração de SG10% à taxa de 86,4 mL/kg/dia, ou 3,6 mL/kg/hora, fornece 6 mg/kg/minuto de glicose. A taxa de infusão de glicose (TIG) pode ser calculada com a seguinte fórmula:

$$\text{TIG em mg/kg/min} = \frac{\text{concentração \% de glicose} \times \text{mL/kg/dia}}{144}$$

      Por exemplo, se um recém-nascido estiver recebendo SG10%, 80 mL/kg/dia, sua TIG será de $10 \times 80/144 = 5{,}6$ mg/kg/min.

      Muitos hospitais atualmente possuem sistemas de prescrição computadorizados que calculam a TIG automaticamente.
      iii. Verifique o nível de glicemia 20 a 30 minutos depois e de hora em hora até a estabilidade, a fim de avaliar se tratamento adicional é necessário.
      iv. Infusões rápidas adicionais de 2 mL/kg de SG10% podem ser necessárias.
      v. Se a glicemia estiver estável e em faixa aceitável, a alimentação pode ser continuada e a infusão de glicose reduzida, se as medições da glicemia antes das refeições permitirem.
   d. Na maioria dos neonatos, a SG10% intravenosa em taxas de manutenção diárias fornece glicose suficiente. A concentração de glicose necessária nas soluções IV depende da taxa hídrica diária. Sugere-se o cálculo da taxa de infusão de glicose (isto é, miligramas de glicose por quilograma por minuto) e das necessidades hídricas uma vez ao dia, ou com maior freqüência se os níveis de glicemia forem instáveis. Por exemplo, no primeiro dia, a taxa hídrica em geral é de aproximadamente 80 mL/kg/dia, ou 0,055 mL/kg/minuto; portanto, a SG10% fornece 5,6 mg de glicose/kg/minuto, e a SG15% a 80 mL/kg/dia fornece 8,33 mg de glicose/kg/minuto.
   e. Alguns neonatos com hiperinsulinismo e outros com CIUR precisam de 12 a 15 mg de glicose/kg/minuto (freqüentemente como SG15% ou 20%).
   f. A concentração de glicose e a taxa de infusão são aumentadas quando necessário para manter a glicemia normal. Um cateter venoso central pode ser essencial para fornecer glicose adequada (SG15%–20%) em volume hídrico aceitável. Reduza a TIG e a concentração enquanto monitora os níveis de glicemia; e reduza a infusão IV lentamente enquanto aumenta a alimentação.
7. Considere o acréscimo de **hidrocortisona,** 10 mg/kg/dia por via intravenosa em duas doses divididas, se o recém-nascido permanecer hipoglicêmico apesar de receber > 12 mg de glicose/kg/minuto. A hidrocortisona reduz a utilização periférica de glicose, aumenta a gliconeogênese e amplia os efeitos do glucagon. Geralmente resulta em níveis de glicose estáveis e adequados, então pode ser reduzida rapidamente ao longo de alguns dias. **Antes de administrar hidrocortisona**, obtenha uma amostra de sangue para medir os níveis de glicose, insulina e cortisol em um momento de hipoglicemia. Podem-se usar os níveis de cortisol como triagem da integridade do eixo hipotálamo–hipófise–supra-renais.
8. A menos que haja suspeita de um defeito metabólico, a alimentação com leite materno ou fórmula pode ser introduzida e aumentada à medida que a situação clínica permitir. Enquanto a alimentação é ampliada e a infusão de glicose IV reduzida, é importante continuar a monitorar os níveis de glicemia antes das refeições.
9. O **glucagon,** 0,025–0,3 mg/kg por via intravenosa (máximo 1 mg), pode ser fornecido aos neonatos hipoglicêmicos com boas reservas de glicose, mas é apenas uma medida contemporizadora para mobilizar a glicose por 2 a 3 horas em uma emergência, até que se possa fornecer glicose IV. A glicemia freqüentemente cai depois que os efeitos do glucagon cessam, e, assim, continua a ser importante obter acesso IV para tratar esses neonatos adequadamente. Nos recém-nascidos de mães diabéticas, a dose é de 0,3 mg/kg (dose máxima de 1 mg) (veja o Cap. 2A).

10. O **diazóxido** (2–5 mg/kg por dose por via oral 8/8 h) pode ser administrado aos recém-nascidos que têm hiperinsulinemia persistente. Inibe a liberação de insulina atuando como agonista específico nos canais de potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina (ATP) nas células β pancreáticas normais, diminuindo a liberação de insulina. Uma resposta positiva geralmente é observada em 48 a 72 horas, caso venha a ocorrer.
11. **Outros.** A epinefrina e o hormônio do crescimento são usados raramente e apenas no tratamento da hipoglicemia persistente. Pancreatectomia subtotal cirúrgica pode ser necessária nos tumores secretores de insulina.
12. **Avaliação adicional.** A maioria dos casos de hipoglicemia resolve-se em 2 a 3 dias. A necessidade de > 8 mg de glicose/kg/minuto sugere aumento da utilização devido a hiperinsulinismo. Este costuma ser transitório, como nos recém-nascidos de mães diabéticas. Se durar > 7 dias, uma avaliação endócrina pode ser necessária para excluir excreção excessiva de insulina por um tumor secretor de insulina ou outra causa citada em I.C.
    a. Uma amostra coletada para medir o nível de insulina no momento da hipoglicemia documentará a secreção indevida de insulina.
    b. Se o nível de insulina for normal para a glicemia medida, devem-se considerar outras causas de hipoglicemia persistente como os defeitos no metabolismo de carboidratos (veja I.C.3.c), deficiências endócrinas (veja I.C.3.d) e defeitos no metabolismo de aminoácidos (veja I.C.3.e).
    c. **Na deficiência endócrina ou metabólica grave, o nível de glicose freqüentemente permanece baixo apesar de infusões de glicose > 10 mg/kg/minuto. O diagnóstico de hiperinsulinemia requer medição de um nível de insulina que seja impropriamente alto para a glicemia simultânea.** A avaliação exige coleta de sangue para medir a insulina, cortisol e aminoácidos em um momento em que a glicemia esteja < 40 mg/dL. Muitas investigações são infrutíferas porque são realizadas cedo demais na evolução de um estado hipoglicêmico transitório, ou as amostras para medir os níveis de hormônios são coletadas quando a glicemia é normal.
    d. Testes genéticos estão disponíveis para diversas mutações, como as de *SUR1* e K_{iR} 6.2.

II. A **HIPERGLICEMIA** geralmente é definida como um nível de glicose no sangue total > 125 mg/dL ou valores plasmáticos da glicose > 145 mg/dL. Esse problema é comumente encontrado em neonatos prematuros de baixo peso ao nascer que estão recebendo glicose parenteral, mas também é visto em outros neonatos enfermos. Em geral, não existem sintomas específicos associados à hiperglicemia neonatal, mas os principais problemas clínicos associados à hiperglicemia são hiperosmolaridade e diurese osmótica. Uma osmolaridade > 300 mOsm/L geralmente induz diurese osmótica (cada 18 mg/dL de elevação na glicemia aumenta a osmolaridade sérica em 1 mOsm/L). Desidratação subseqüente pode ocorrer rapidamente em neonatos prematuros pequenos com perdas hídricas insensíveis elevadas.

O estado hiperosmolar, aumento de 25 a 40 mOsm ou glicemia > 450 a 720 mg/dL, pode provocar o deslocamento da água do compartimento intracelular para o extracelular. A resultante contração do volume intracelular do cérebro pode causar hemorragia intracraniana.

Embora raramente detectado nos primeiros meses de vida, o diabetes mellitus pode apresentar-se com sintomas clínicos graves, incluindo poliúria, desidratação e cetoacidose, que exigem tratamento imediato. A base genética do diabetes neonatal está começando a ser compreendida e tem implicações no seu tratamento.

A. Etiologia

1. **Glicose parenteral exógena.** A administração de > 4 a 5 mg/kg/minuto de glicose em neonatos pré-termo com peso < 1.000 g pode estar associada a hiperglicemia.
2. **Drogas.** A associação mais comum é aos esteróides. Outras drogas implicadas são cafeína, teofilina, fenitoína e diazóxido.
3. **Recém-nascidos de MBPN** (< 1.000 g), possivelmente devido à resposta variável da insulina, produção hepática endógena persistente de glicose apesar de elevações significativas da insulina plasmática ou resistência à insulina que pode advir em parte de sistemas enzimáticos de glicogenólise imaturos. Os neonatos de MBPN freqüentemente são tratados com taxas hídricas acima de 200 mL/kg/dia. Deve-se utilizar uma concentração de glicose mínima de 5% para evitar a infusão de solução hipotônica, e quando essas taxas hídricas são administradas, o neonato pode receber uma carga excessiva de glicose.
4. **Infusão de lipídios.** Os ácidos graxos livres estão associados a níveis de glicose elevados.
5. **Sepse,** possivelmente devido à liberação reduzida de insulina, às citocinas ou a endotoxinas, resultando em menor utilização de glicose. Os hormônios de estresse como o cortisol e as catecolaminas estão elevados na sepse. Em um recém-nascido que tem glicemia normal e, então, torna-se hiperglicêmico sem carga excessiva de glicose, sepse deve ser a principal hipótese.
6. **Neonatos prematuros "estressados"** sob ventilação mecânica ou outros procedimentos dolorosos, por produção endógena persistente de glicose devida às catecolaminas e outros "hormônios de estresse". Os níveis de insulina geralmente são apropriados ao nível de glicemia.
7. **Hipoxia,** possivelmente devido ao aumento da produção de glicose na ausência de alteração na utilização periférica.

8. **Procedimentos cirúrgicos.** A hiperglicemia nesse contexto decorre possivelmente da secreção de epinefrina, glicocorticóides e glucagon, bem como da administração excessiva de soluções IV contendo glicose.
9. **Diabetes mellitus neonatal.** Neste distúrbio raro, os recém-nascidos apresentam-se com hiperglicemia significativa que exige tratamento com insulina nos primeiros meses de vida. São tipicamente neonatos a termo PIG, não demonstram predomínio de sexo e um terço tem história familiar de diabetes mellitus. Eles apresentam-se com glicosúria acentuada, hiperglicemia (240–2.300 mg/dL), poliúria, desidratação grave, acidose, cetonúria leve ou ausente, gordura subcutânea reduzida e atraso do crescimento. Os níveis de insulina estão absoluta ou relativamente baixos para a glicemia elevada correspondente. Cerca de metade dos neonatos tem necessidade transitória de tratamento, mas está sob risco de recorrência de diabetes na segunda ou terceira década. Muitos dos pacientes com diabetes permanente têm mutações envolvendo a regulação dos canais de potássio sensíveis ao ATP das células beta pancreáticas. Mutações ativadoras do gene *KCNJ11* que codifica a subunidade Kir6.2 ou do gene *ABCC8* que codifica SUR1 foram implicadas na etiologia do diabetes neonatal. O **tratamento** consiste em reidratação, e a maioria dos pacientes requer insulina (regular, 0,5–3 unidades/kg/dia por via subcutânea dividida 6/6 h ou 0,01–0,1 unidade/kg/hora por infusão constante). Comece com a dose IV, depois mude para a dose subcutânea. Monitore os eletrólitos séricos, a glicemia e o equilíbrio ácido-básico. A medição repetida dos níveis plasmáticos de insulina é essencial para distinguir entre diabetes mellitus transitório e permanente. O diagnóstico por genética molecular ajuda a diferenciar os neonatos com diabetes transitório daqueles com diabetes permanente, e também pode ser importante para determinar quais bebês tendem a responder ao tratamento com sulfoniluréias.
10. O **diabetes devido a lesões pancreáticas,** como aplasia de pâncreas ou hipoplasia ou ausência de células β pancreáticas, geralmente é visto em neonatos PIG, que podem ter outros defeitos congênitos. Em geral, apresentam-se logo após o nascimento e raramente sobrevivem.
11. **Hiperglicemia transitória associada a ingestão de fórmula hiperosmolar.** A apresentação clínica pode simular o diabetes neonatal transitório com glicosúria, hiperglicemia e desidratação. Uma história de diluição imprópria da fórmula é a chave. O tratamento baseia-se na reidratação, suspensão da fórmula hiperosmolar e instruções apropriadas sobre a preparação da fórmula concentrada ou em pó. A insulina foi empregada de maneira breve porém cautelosa.
12. A **produção hepática de glicose** pode persistir a despeito de níveis de glicose normais ou elevados.
13. **Desenvolvimento imaturo de proteínas transportadoras de glicose,** como GLUT-4.

B. **Tratamento.** O objetivo primário é a prevenção e detecção precoce da hiperglicemia por cálculo cuidadoso da TIG, e monitoração freqüente dos níveis de glicemia e da urina para glicosúria. Se a hiperglicemia estiver presente, avaliação e possivelmente intervenção estão indicadas.

1. Meça os níveis de glicemia em recém-nascidos prematuros ou aqueles com sintomas anormais.
2. Os neonatos prematuros de extremamente baixo peso ao nascer (< 1.000 g) devem começar com uma concentração de glicose IV máxima de 5%. Se for documentada hiperglicemia, a infusão parenteral de glicose é reduzida para 4 a 6 mg de glicose/kg/minuto ajustando-se a concentração ou a taxa (ou ambas) de infusão de glicose e monitorando-se a glicemia decrescente. Devem-se evitar soluções hipotônicas (soluções glicosadas < 5%).
3. Se apropriado, reduza a infusão de glicose em 2 mg/kg/minuto a cada 4 a 6 horas (veja a Fig. 29A.1).
4. Comece a nutrição parenteral tão logo possível em neonatos de baixo peso ao nascer. Alguns aminoácidos promovem a secreção de insulina.
5. Alimente o recém-nascido se seu estado permitir; a alimentação induz a secreção de hormônios que promovem a secreção de insulina.
6. Muitos neonatos pequenos são incapazes no início de tolerar uma certa carga de glicose (p. ex., 6 mg/kg/min), mas depois desenvolvem tolerância se receberem a quantidade exata de glicose para manter seu nível de glicemia alto, porém não o suficiente para causar glicosúria.
7. A terapia com insulina exógena tem sido utilizada quando os níveis de glicemia ultrapassam 250 mg/dL apesar dos esforços para reduzir a quantidade de glicose fornecida, ou quando a restrição prolongada da glicose administrada por via parenteral reduziria sobremodo a taxa calórica total. **Os neonatos podem ser extremamente sensíveis aos efeitos da insulina. É desejável reduzir o nível de glicemia gradualmente a fim de evitar deslocamentos rápidos de líquido.** Usam-se doses muito baixas de insulina, e pode ser difícil determinar a dose efetiva porque parte da insulina é adsorvida às superfícies plásticas do equipo IV.
   a. **Infusão de insulina**
      i. A diluição padrão é 15 unidades de insulina humana regular acrescentadas a 150 mL de SG10%, SG5% ou solução salina a 0,9%, obtendo-se concentração de 0,1 unidade/mL.
      ii. Lave o equipo IV com no mínimo 25 mL da solução de insulina a fim de saturar os sítios de ligação.
      iii. Infusão de insulina em bolo.
         a) Dose de 0,05 a 0,1 unidade/kg a cada 4–6 h SOS.

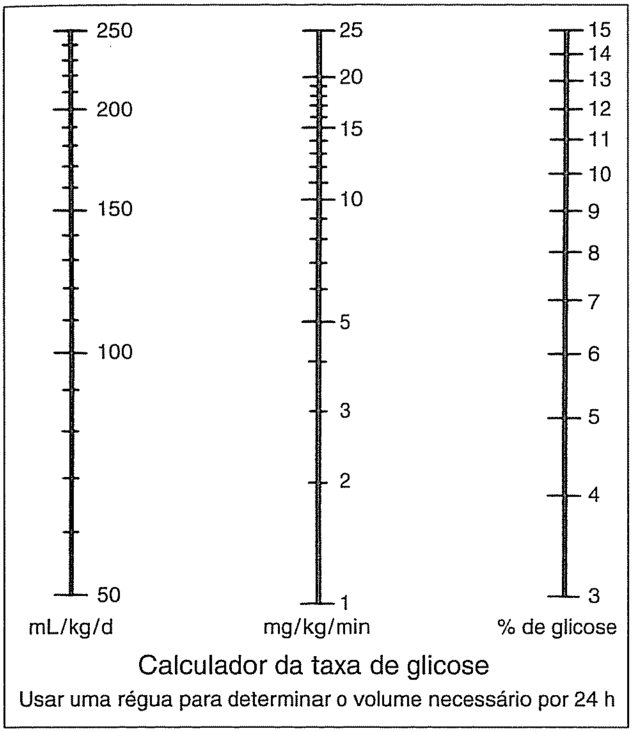


Fig. 29A.1 Interconversão das unidades de infusão de glicose. (De Klaus MH, Fanaroff AA, eds. *Care of the high-risk neonate*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1979:430.)

b) Infunda durante 15 minutos através de bomba infusora.

iv. Infusão contínua de insulina.

a) Taxa de infusão de 0,01 a 0,2 unidade/kg/hora. (Dose inicial habitual de 0,05 unidade/kg/hora.)

$$\text{Taxa de fluxo (mL/hora)} = \frac{\text{dose (unidades/kg/hora)} \times \text{peso (kg)}}{\text{concentração (unidades/mL)}}$$

Por exemplo:
Dose prescrita: 0,05 unidade/kg/hora e peso do neonato 600 g (0,6 kg)
0,05 unidade/kg/hora × 0,6 kg = 0,03 unidade/hora
A concentração é 0,1 unidade/mL

$$\text{Taxa de infusão: } \frac{0{,}03 \text{ unidade/hora}}{0{,}1 \text{ mL}} = 0{,}3 \text{ mL/hora}$$

b) Meça os níveis de glicemia a cada 30 minutos até a estabilidade, para ajustar a taxa de infusão.

c) Se o nível de glicemia permanecer > 180 mg/dL, aumente a dose de insulina em incrementos de 0,01 unidade/kg/hora.

d) Se ocorrer hipoglicemia, suspenda a infusão de insulina e administre bolo IV de SG10%, 2 mL/kg × 1 dose.

8. Monitore a ocorrência de hiperglicemia de rebote.

a. Insulina subcutânea

i. Raramente é utilizada, exceto no diabetes neonatal. A dose é de 0,1 a 0,2 unidade/kg 6/6 horas. Monitore a glicemia após 1, 2 e 4 horas.

ii. Monitore o nível de potássio 6/6 h inicialmente.

Leituras Sugeridas

Babenko AP, Polak M, Cave H, et al. Activating mutation in the *ABCC8* gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006; 355:456–466.

Bolouyt N, van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: A systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics* 2006; 117:2231–2243.

Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000; 105:1141–1145.

Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in the neonate. *Semin Perinatol* 2000; 24:136–149.

Cowett RM, Farrag HM. Selected principles of perinatal-neonatal glucose metabolism. *Semin Neonatol* 2004; 9:37–47.

Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, et al. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134:492–498.

Eidelman A. Hypoglycemia and the breastfed neonate. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:377–387.

Moore AM, Perlman M. Symptomatic hypoglycemia in otherwise healthy, breastfed newborns. *Pediatrics* 1999; 103:837–839.

Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355:467–477.

Sperling MA, Menon RK. Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51:703–723.

29B ANORMALIDADES DO CÁLCIO E MAGNÉSIO SÉRICOS

Steven A. Abrams

I. HIPOCALCEMIA

A. Princípios gerais

1. **Definição.** A hipocalcemia neonatal é definida como uma concentração sérica de cálcio total < 7 mg/dL, ou concentração de cálcio ionizado < 4 mg/dL (1 mmol/L). Em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (MBPN), valores do cálcio ionizado de 0,8 a 1 mmol/L são comuns e em geral não são acompanhados de sintomas clínicos. Em neonatos maiores, e naqueles com gestação > 32 semanas, os sintomas podem surgir mais rapidamente com uma concentração de cálcio ionizado < 1 mmol/L.

2. **Fisiopatologia**

   a. Os íons cálcio (Ca^{2+}) no interior das células e no líquido extracelular (LEC) são essenciais a muitos processos bioquímicos. Aberrações significativas das concentrações séricas de cálcio são freqüentemente observadas no período neonatal.

      i. **Regulação hormonal da homeostase de cálcio.** A regulação da concentração de cálcio ionizado no soro e no LEC dentro de uma faixa estreita é crucial para coagulação sanguínea, excitabilidade neuromuscular, integridade e função das membranas celulares e atividade enzimática e secretora das células. Os principais hormônios calcitrópicos ou reguladores do cálcio são o paratormônio (PTH) e a 1,25-diidroxivitamina D (1,25$(OH)_2$D, também chamada de *calcitriol*).

      ii. Quando o nível de cálcio ionizado no LEC declina, as células paratireóideas secretam PTH. O PTH mobiliza o cálcio dos ossos, aumenta a reabsorção de cálcio no túbulo renal e estimula a produção renal de 1,25$(OH)_2$D. A secreção de PTH induz elevação do nível sérico de cálcio e manutenção ou redução do nível sérico de fósforo.

      iii. A vitamina D é sintetizada a partir da pró-vitamina D na pele após exposição à luz solar e também é ingerida na dieta. É transportada até o fígado, onde é convertida em 25(OH)D (a principal forma de armazenamento do hormônio). Esta é transportada aos rins, onde é convertida no hormônio biologicamente ativo, 1,25$(OH)_2$D (calcitriol). O calcitriol aumenta a absorção intestinal de cálcio e fosfato e mobiliza o cálcio e fosfato dos ossos. Há evidências de que a produção e utilização de calcitriol são relativamente ineficientes em neonatos pré-termo e possivelmente nas primeiras semanas de vida em recém-nascidos a termo.

3. **Etiologia**
   a. **Prematuridade.** Os recém-nascidos pré-termo são capazes de montar uma resposta do PTH à hipocalcemia, mas a responsividade dos órgãos-alvo ao PTH pode estar reduzida.
   b. Os recém-nascidos de mães diabéticas (RNMD) têm incidência de 25 a 50% de hipocalcemia, se o controle materno for precário. Hipercalcitoninemia, hipoparatireoidismo, metabolismo anormal da vitamina D e hiperfosfatemia foram implicados, mas a etiologia permanece incerta.
   c. Depressão neonatal grave ao nascimento está freqüentemente associada à hipocalcemia e hiperfosfatemia. Ingestão de cálcio reduzida e aumento da carga de fosfato endógeno são causas prováveis.
   d. Congênita. As paratireóides podem estar ausentes na seqüência de DiGeorge (hipoplasia ou ausência das estruturas da terceira e quarta bolsas branquiais) como um defeito isolado no desenvolvimento das glândulas paratireóides, ou como parte da síndrome de Kenny-Caffey.
   e. **Pseudo-hipoparatireoidismo.** Hiperparatireoidismo materno.
   f. A deficiência de magnésio (incluindo o erro inato do transporte intestinal de magnésio) compromete a secreção de PTH.
   g. Deficiência de vitamina D (raramente uma causa nas primeiras semanas de vida).
   h. Alcalose e terapia com bicarbonato.
   i. A infusão rápida de sangue tamponado com citrato (exsanguineotransfusão) produz quelação do cálcio ionizado.
   j. Choque ou sepse.
   k. A fototerapia pode estar associada a hipocalcemia por redução da secreção de melatonina e aumento da captação óssea de cálcio.
   l. Para a hipocalcemia de início tardio, ingestões altas de fosfato acarretam excesso de fósforo e redução do cálcio sérico.

B. Diagnóstico

1. **Apresentação clínica**
   a. A hipocalcemia aumenta a permeabilidade celular aos íons sódio e a excitabilidade das membranas celulares. Os sinais geralmente são inespecíficos: apnéia, crises epilépticas, abalos, hipertonia extensora, clono, hiper-reflexia e estridor (laringoespasmo).
   b. A hipocalcemia de início precoce em neonatos pré-termo muitas vezes é assintomática, mas pode mostrar apnéia, crises epilépticas ou anormalidades da função cardíaca.
   c. Em contrapartida, as síndrome de início tardio podem apresentar-se como crises epilépticas hipocalcêmicas. Com freqüência, é preciso diferenciá-las de outras causas de crises neonatais, incluindo as "crises do quinto dia".
2. **Anamnese**
   a. Para a apresentação de início tardio, as mães podem relatar amamentação parcial. Movimentos anormais e letargia podem preceder a atividade epiléptica óbvia. Raramente se relata o uso de leite de cabra ou leite de vaca integral. O início dos sintomas costuma ser descrito do terceiro ao quinto dia de vida.
3. **Exame físico**
   a. Os achados físicos gerais associados ao distúrbio epiléptico no recém-nascido podem estar presentes em alguns casos. Em geral, não há achados físicos francos.
4. **Exames laboratoriais**
   a. Existem três frações definíveis do cálcio no soro: (i) cálcio ionizado (~50% do cálcio total sérico); (ii) cálcio ligado a proteínas séricas, principalmente a albumina (~40%); e (iii) cálcio em complexos com ânions séricos, sobretudo fosfatos, citrato e sulfatos (~10%). O cálcio ionizado é a única forma biologicamente disponível do cálcio.
   b. A avaliação do estado de cálcio através do cálcio ionizado é preferível, especialmente na primeira semana de vida. Os nomogramas para correção que convertem o cálcio total em cálcio ionizado não são confiáveis.
   c. Pode-se converter em unidades molares a concentração de cálcio relatada como miligramas por decilitro dividindo-a por 4 (p. ex., 10 mg/dL equivalem a 2,5 mmol/L).
   d. **Alterações pós-natais nas concentrações séricas de cálcio.** Ao nascimento, o nível sérico de cálcio no cordão umbilical está elevado (10–11 mg/dL). Em neonatos a termo sadios, as concentrações de cálcio declinam durante as primeiras 24 a 48 horas; o nadir geralmente é de 7,5 a 8,5 mg/dL. Depois, as concentrações de cálcio sobem progressivamente até os valores médios observados em crianças maiores e adultos.
5. **Monitoração**
   a. Esquema sugerido de monitoração dos níveis de cálcio em recém-nascidos, como MBPN, RNMD e depressão perinatal, que estão sob risco de hipocalcemia:
      i. Cálcio ionizado: às 12, 24 e 48 horas de vida.
      ii. Fósforo total sérico e magnésio total sérico nos neonatos com hipocalcemia.
      iii. Outros exames laboratoriais, incluindo PTH, 25(OH)D e $1,25(OH)_2D$, geralmente são desnecessários, a menos que a hipocalcemia neonatal não responda prontamente à terapia com cálcio.

iv. Um intervalo QTc prolongado no eletrocardiograma é um indicador tradicional que não costuma ser clinicamente útil no período neonatal.

6. **Exames de imagem**

a. A ausência da sombra tímica na radiografia de tórax e a presença de anormalidades cardíacas conotruncais sugerem o diagnóstico da síndrome de 22q11, também chamada de *CATCH22* ou *síndrome de DiGeorge.*

C. **Tratamento**

1. **Medicamentos**

a. O tratamento com cálcio geralmente é adequado para a maioria dos casos. Em alguns pacientes (veja texto a seguir), indica-se terapia concomitante com magnésio.

b. A infusão intravenosa rápida de cálcio pode causar elevação súbita do nível sérico de cálcio, levando a bradicardia ou outras arritmias. O cálcio intravenoso deve ser fornecido rapidamente apenas no tratamento da crise hipocalcêmica (p. ex., crises epilépticas), sempre com monitoração cardiovascular cuidadosa.

c. A infusão através da veia umbilical pode resultar em necrose hepática se o cateter estiver alojado em um ramo da veia porta.

d. A infusão rápida através da artéria umbilical pode causar espasmos arteriais e, pelo menos experimentalmente, necrose intestinal; portanto, em geral não é indicada.

e. As soluções de cálcio intravenosas são incompatíveis com bicarbonato de sódio, pois o carbonato de cálcio se precipitaria.

f. O extravasamento de soluções de cálcio nos tecidos subcutâneos pode provocar necrose grave e calcificações subcutâneas.

g. **Preparações de cálcio.** A solução de gluconato de cálcio a 10% é preferível para uso intravenoso. O xarope de glubionato de cálcio (Neo-Calglucon) é uma apresentação oral conveniente. Contudo, o conteúdo de açúcar e a osmolalidade elevados podem suscitar irritação gastrintestinal ou diarréia, por isso o xarope geralmente não é usado na hipocalcemia precoce ou em neonatos de MBPN durante as primeiras semanas de vida.

i. Se o nível de cálcio ionizado cair para 1 mmol/L ou menos (> 1.500 g) ou 0,8 mmol/L ou menos (< 1.500 g), pode-se iniciar infusão intravenosa contínua de cálcio. Para os recém-nascidos com hipocalcemia precoce, isso pode ser realizado por meio da nutrição parenteral total (NPT). Na ausência dos demais componentes de NPT, a dose típica de cálcio elementar é de 40 a 50 mg/kg/dia.

ii. Pode ser desejável prevenir o início de hipocalcemia nos recém-nascidos que exibem comprometimento cardiovascular (p. ex., síndrome de desconforto respiratório grave, asfixia, choque séptico e hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido). Utilize uma infusão de cálcio contínua, de preferência por meio de cateter central, a fim de manter o cálcio ionizado entre 1 e 1,4 mmol/L (< 1.500 g) ou 1,2 e 1,5 mmol/L (> 1.500 g).

iii. O tratamento de emergência com cálcio (crises epilépticas ativas ou insuficiência cardíaca profunda aparentemente associada a hipocalcemia grave) consiste em 100 a 200 mg/kg de gluconato de cálcio a 10% (9–18 mg de cálcio elementar/kg) por infusão intravenosa durante 10 a 15 minutos.

h. Monitore a freqüência e o ritmo cardíacos e o local de infusão durante toda a infusão.

i. Repita a dose em 10 minutos se não houver resposta clínica.

j. Após a(s) dose(s) inicial(is), deve-se fornecer cálcio de manutenção por meio de infusão intravenosa contínua.

k. Hipocalcemia associada a hiperfosfatemia que se apresenta após o 3.° dia de vida (DDV).

i. O objetivo do tratamento inicial é reduzir a carga renal de fosfato e, ao mesmo tempo, aumentar a taxa de cálcio. Reduza a carga de fosfato alimentando o neonato com leite humano ou uma fórmula pobre em fósforo (Similac PM 60/40 é a fórmula mais amplamente usada).

ii. Evite o uso de fórmulas para prematuros, isentas de lactose ou outras fórmulas especiais ou fórmulas transicionais, pois elas possuem altos níveis de fósforo ou podem ser mais limitadas quanto à biodisponibilidade de cálcio.

iii. Aumente a ingestão oral de cálcio por meio de suplementos (p. ex., 20–40 mg/kg/dia de cálcio elementar acrescentado ao Similac PM 60/40). Os quelantes de fosfato geralmente são desnecessários e seu emprego pode não ser seguro, especialmente em neonatos prematuros.

iv. Reduza a dose dos suplementos de cálcio gradualmente ao longo de 2 a 4 semanas. Monitore os níveis séricos de cálcio e fósforo 1 a 2 vezes por semana.

l. **Os defeitos raros no metabolismo da vitamina D** são tratados com análogos da vitamina D, como, por exemplo, diidrotaquisterol (Hytakerol) e calcitriol (Rocaltrol). O início de ação rápido e a meia-vida curta dessas drogas reduzem o risco de hipercalcemia de rebote.

II. HIPERCALCEMIA

A. Princípios gerais

1. **Definição**

a. A hipercalcemia neonatal (nível sérico de cálcio total > 11 mg/dL, nível sérico de cálcio ionizado > 1,5 mmol/L) pode ser assintomática e descoberta por acaso durante triagem rotineira. De outro

modo, a apresentação da hipercalcemia grave (> 14 mg/dL) pode ser dramática e ameaçadora à vida, exigindo intervenção médica imediata.

2. **Etiologia**
   a. Desequilíbrio na ingestão ou no uso de cálcio.
   b. O ajuste clínico da NPT por remoção do fósforo (devido a, p. ex., preocupação com taxa excessiva de sódio ou potássio) pode induzir hipercalcemia rapidamente, sobretudo em neonatos de MBPN.
   c. Hiperparatireoidismo
      i. O hiperparatireoidismo congênito associado a hipoparatireoidismo materno geralmente se resolve durante várias semanas.
      ii. Hiperparatireoidismo primário grave neonatal (HPPGN). As paratireóides são refratárias à regulação pelo cálcio, produzindo hipercalcemia acentuada (com freqüência, 15–30 mg/dL).
      iii. Hiperparatireoidismo secundário autolimitado associado a acidose tubular renal neonatal.
   d. **Hipertireoidismo.** O hormônio tireóideo estimula a reabsorção e renovação ósseas.
   e. A hipofosfatasia, uma displasia óssea autossômica recessiva, produz desmineralização óssea intensa e fraturas.
   f. Aumento da absorção intestinal de cálcio.
   g. A hipervitaminose D pode advir da ingestão excessiva de vitamina D pela mãe (durante a gravidez) ou neonato. Como a vitamina D é extensamente armazenada na gordura, a intoxicação pode persistir por semanas a meses (veja o Cap. 10).
   h. Redução da depuração renal de cálcio.
   i. A hipercalcemia hipocalciúrica familiar, um distúrbio autossômico dominante clinicamente benigno, pode apresentar-se no período neonatal. A mutação gênica é no cromossomo 3q21-24.
   j. A hipercalcemia neonatal/infantil idiopática ocorre na constelação da síndrome de Williams (hipercalcemia, estenose aórtica supravalvar ou outras anomalias cardíacas, fácies de "elfo", retardo psicomotor) e em um padrão familiar desprovido do fenótipo de Williams. Demonstrou-se aumento da absorção de cálcio; os mecanismos possíveis propostos incluem aumento da sensibilidade à vitamina D e redução da secreção de calcitonina.
   k. Adiponecrose subcutânea é uma seqüela de traumatismo ou asfixia. Apenas a necrose mais generalizada vista na asfixia está associada a hipercalcemia significativa. Inflamação granulomatosa (de macrófagos) das lesões necróticas pode ser uma fonte de síntese desregulada de $1,25(OH)_2D_3$.
   l. Insuficiência renal aguda, geralmente durante a fase diurética ou de recuperação.

B. Diagnóstico

1. **Apresentação clínica**
   a. Hiperparatireoidismo — inclui hipotonia, encefalopatia, recusa alimentar, vômitos, constipação, poliúria, hepatoesplenomegalia, anemia e calcificações extra-esqueléticas, incluindo nefrocalcinose.
   b. A hipercalcemia mais leve pode apresentar-se como dificuldades alimentares ou crescimento linear deficiente.
2. **Anamnese**
   a. História materna/familiar de hiper ou hipocalcemia, distúrbios paratireóideos, nefrocalcinose.
   b. História familiar de hipercalcemia ou hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
   c. Manipulações da NPT.
3. **Exame físico**
   a. Neonato pequeno para a idade gestacional (hiperparatireoidismo, síndrome de Williams).
   b. Craniotabes, fraturas (hiperparatireoidismo) ou displasia óssea típica (hipofosfatasia).
   c. Fácies de "elfo" (síndrome de Williams).
   d. Sopro cardíaco (estenose aórtica supravalvar e estenose pulmonar periférica associadas à síndrome de Williams).
   e. Lesões vermelho-azuladas endurecidas (adiponecrose subcutânea).
   f. Evidências de hipertireoidismo.
4. Avaliação laboratorial
   a. A história clínica, os níveis séricos e urinários de fósforo e a relação cálcio:creatinina urinária ([U_{Ca}/U_{Cr}]) devem sugerir um diagnóstico provável.
      i. Um nível sérico de cálcio muito elevado (> 15 mg/dL) geralmente indica hiperparatireoidismo primário ou, em neonatos de MBPN, depleção de fosfato.
      ii. Um nível sérico de fósforo baixo indica depleção de fosfato, hiperparatireoidismo ou hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
      iii. U_{Ca}/U_{Cr} muito baixa sugere hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
   b. Níveis séricos de hormônios específicos (PTH, 25(OH)D, $1,25(OH)_2D$) confirmam a impressão diagnóstica nos casos em que manipulações óbvias da dieta/NPT são inaparentes.
   c. Uma atividade sérica de fosfatase alcalina muito baixa sugere hipofosfatasia (confirmada por elevação do nível urinário de fosfoetanolamina).
   d. Radiografias de mão/pulso podem sugerir hiperparatireoidismo (desmineralização, reabsorção subperiosteal) ou hipervitaminose D (rarefação submetafiseal).

C. Tratamento

1. Tratamento médico de emergência (sintomático ou cálcio > 14 mg/dL).
   a. Expansão do volume com solução salina isotônica. Hidratação e sódio promovem a excreção urinária de cálcio. Se a função cardíaca for normal, infunde-se a solução salina a 0,9% (10–20 mL/kg) durante 15 a 30 minutos.
   b. A furosemida (1 mg/kg a cada 6–8 h por via intravenosa) induz calciúria.
2. Fosfato inorgânico pode reduzir os níveis séricos de cálcio em pacientes hipofosfatêmicos por meio da inibição da reabsorção óssea e da promoção do acréscimo de minerais ósseos.
   a. Os glicocorticóides são eficazes na hipervitaminose A e D e na adiponecrose subcutânea ao inibir a reabsorção óssea e a absorção intestinal de cálcio; são ineficazes no hiperparatireoidismo.
      i. Outros tratamentos.
   b. Dietas pobres em cálcio e em vitamina D são uma medida adjuvante eficaz para a hipervitaminose A ou D, adiponecrose subcutânea e síndrome de Williams.
   c. A calcitonina é um potente inibidor da reabsorção óssea. O efeito anti-hipercalcêmico é transitório, mas pode ser prolongado se glicocorticóides forem usados ao mesmo tempo. Existe pouca experiência relatada com neonatos.
   d. Paratireoidectomia com reimplante autólogo pode estar indicada para o hiperparatireoidismo neonatal persistente grave.

III. DISTÚRBIOS DO MAGNÉSIO: HIPO E HIPERMAGNESEMIA

A. Etiologia

1. A hipermagnesemia geralmente decorre de uma carga exógena de magnésio acima da capacidade excretora renal.
   a. Terapia com sulfato de magnésio para pré-eclâmpsia materna ou parto prematuro.
   b. Administração de antiácidos contendo magnésio ao recém-nascido.
   c. Excesso de magnésio na nutrição parenteral.
   d. Hipomagnesemia é incomum, mas com freqüência acompanha a hipocalcemia de início tardio.

B. Diagnóstico

1. Nível sérico de magnésio elevado (> 3 mg/dL) sugere hipermagnesemia. Nível sérico de magnésio baixo, < 1,6 mg/dL, sugere hipomagnesemia.
2. Sintomas de hipermagnesemia grave são incomuns em neonatos com nível sérico de magnésio < 6 mg/dL. Os efeitos curariformes comuns incluem apnéia, depressão respiratória, letargia, hipotonia, hiporreflexia, sucção débil, redução da motilidade intestinal e atraso na eliminação de mecônio.
3. Os sintomas de hipomagnesemia também podem incluir apnéia e hipotonia muscular. A hipomagnesemia geralmente é vista com hipocalcemia no recém-nascido.

C. Tratamento

1. As crises epilépticas hipocalcêmicas com hipomagnesemia concomitante devem incluir o tratamento da hipomagnesemia.
   a. A preparação preferível para o tratamento é sulfato de magnésio. A solução a 50% contém 500 mg, ou 4 mEq/mL.
   b. Corrija a hipomagnesemia grave (< 1,6 mg/dL) com 50 a 100 mg/kg de sulfato de magnésio por via intravenosa fornecida durante 1 a 2 horas. Quando administrar por via intravenosa, infunda lentamente e monitore a freqüência cardíaca. A dose pode ser repetida após 12 horas. Meça os níveis séricos de magnésio antes de cada dose.
2. Em muitos casos, a única intervenção necessária para a hipermagnesemia é remoção da fonte de magnésio exógeno.
3. Exsanguineotransfusão, diálise peritoneal e hemodiálise não são usadas no período neonatal.
4. Para neonatos hipermagnesêmicos, comece a alimentação somente depois que a sucção e motilidade intestinal estiverem estabelecidas. Raramente assistência respiratória é necessária.

Leituras Sugeridas

De Marini S, Mimouni FB, Tsang RC, et al. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. In: Fanaroff AA, Mouton RJ, eds. *Neonatal–perinatal medicine*, 6th ed. St. Louis: Mosby, 1997.

Tsang RC Calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. In: Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1992.

OSTEOPENIA (DOENÇA ÓSSEA METABÓLICA) DA PREMATURIDADE

Steven A. Abrams

29C

I. PRINCÍPIOS GERAIS

A. Definição

1. Osteopenia é definida como uma mineralização óssea pós-natal inadequada para mineralizar totalmente os ossos. É comum em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (MBPN). Antes do uso de dietas ricas em minerais para neonatos prematuros — a prática atual — observavam-se alterações radiográficas significativas em metade dos neonatos com peso ao nascer < 1.000 g.
2. A incidência atual é desconhecida e deve estar estreitamente associada à intensidade da enfermidade e ao grau de prematuridade do recém-nascido.

B. Etiologia

1. **Deficiência de cálcio e fósforo é a principal causa.** As demandas por crescimento rápido no terceiro trimestre são satisfeitas por taxas de acréscimo mineral intra-uterino de aproximadamente 120 mg de cálcio e 60 mg de fósforo/kg/dia. Uma ingestão e absorção baixas de minerais após o nascimento resultam em submineralização do osso novo e remodelado.
   a. As dietas pobres em conteúdo mineral predispõem os recém-nascidos pré-termo a doença óssea metabólica.
   b. Leite humano não suplementado.
   c. Uso a longo prazo de nutrição parenteral.
   d. Fórmulas não concebidas para uso em neonatos pré-termo (p. ex., para neonatos a termo, elementares, à base de soja).
   e. A terapia com furosemida causa perda renal de cálcio. Contudo, provavelmente não é o principal fator contributivo na maioria dos neonatos pré-termo.
   f. Uso prolongado de esteróides.
   g. Perda renal de fósforo.
2. **Deficiência de vitamina D.** O leite humano tem um conteúdo total de esteróis anti-raquitismo de apenas 25 a 50 UI/L, insuficiente para manter níveis normais de 25-hidroxivitamina D ($25(OH)D_3$) em neonatos pré-termo. Contudo, quando a ingestão de vitamina D é adequada, até mesmo neonatos de MBPN sintetizam 1,25-diidroxivitamina D ($1,25(OH)_2D_3$), embora a síntese seja mínima nas primeiras semanas de vida.
   a. A deficiência materna de vitamina D pode causar raquitismo congênito.
   b. A ingestão ou absorção inadequada de vitamina D produz raquitismo nutricional, mas esta não é a principal causa de osteopenia em recém-nascidos pré-termo.
   c. O raquitismo hepatobiliar resulta principalmente de mal-absorção de vitamina D.
   d. Insuficiência renal crônica (osteodistrofia renal).
   e. O uso crônico de fenitoína ou fenobarbital aumenta o metabolismo de 25(OH)D.
   f. Pseudodeficiência hereditária de vitamina D: tipo I (anormalidade ou ausência de atividade de 1-α-hidroxilase) ou tipo II (resistência tecidual à $1,25(OH)_2D_3$).

II. DIAGNÓSTICO

A. Apresentação clínica

1. A osteopenia (ossos "rarefeitos" ou submineralizados) desenvolve-se durante as primeiras semanas pós-natais. Os sinais de raquitismo (displasia epifisária e deformidades do esqueleto) geralmente se evidenciam após 6 semanas de idade pós-natal ou na idade gestacional a termo corrigida. O risco de doença óssea é maior para os neonatos mais prematuros e mais enfermos.

B. Anamnese

1. Uma história de MBPN, especialmente < 26 semanas ou peso ao nascer < 1.000 g, e uso de restrição hídrica, nutrição parenteral prolongada ou esteróides a longo prazo é muito comum.
2. Elevação rápida do nível de fosfatase alcalina é comum.
3. Pode haver uma história de fratura detectada pelos cuidadores ou casualmente em radiografias obtidas por outras razões.

C. Exame físico

1. Os **sinais clínicos** incluem disfunção respiratória ou incapacidade de desmamar do respirador, hipotonia, dor à manipulação devida a fraturas patológicas, redução do crescimento linear com manutenção do crescimento da cabeça, bossa frontal, fontanela anterior aumentada e suturas cranianas alargadas,

craniotabes (achatamento posterior do crânio), "rosário raquítico" (tumefação das junções costocondrais), sulcos de Harrison (reentrância das costelas nas inserções diafragmáticas) e aumento dos pulsos, joelhos e tornozelos.

D. Exames laboratoriais

1. **Avaliação laboratorial.** As primeiras indicações de osteopenia freqüentemente são diminuição da concentração sérica de fósforo, tipicamente < 3,5 a 4 mg/dL (1,1–1,3 mmol/L) e aumento da atividade de fosfatase alcalina. Valores da fosfatase alcalina > 800 UI/L são preocupantes, especialmente se combinados com níveis séricos de fósforo < 4 mg/dL (1,3 mmol/L). Contudo, muitas vezes é difícil distinguir entre a elevação normal na atividade de fosfatase alcalina associada à rápida mineralização óssea e o aumento patológico relacionado com osteopenia incipiente. Nessas circunstâncias, a mineralização óssea reduzida observada em uma radiografia confirma o diagnóstico.
   a. O nível sérico de cálcio (baixo, normal ou um pouco elevado) geralmente não é um bom indicador da presença ou intensidade da doença óssea metabólica.
   b. O nível sérico de fosfatase alcalina (indicador da atividade osteoclástica) freqüentemente, mas nem sempre, correlaciona-se com a intensidade da doença (> 1.000–1.200 UI/L no raquitismo grave). Observe as informações a seguir sobre a atividade de fosfatase alcalina.
   c. A faixa neonatal normal pode ser 4 vezes mais alta que o limite superior no adulto. Valores de 400 a 600 são comuns em neonatos de MBPN sem evidências de osteopenia.
   d. Uma doença hepatobiliar também eleva o nível de fosfatase alcalina. A determinação das isoenzimas ósseas pode ser útil, mas não costuma ser clinicamente necessária.
   e. Elevação isolada do nível de fosfatase alcalina raramente ocorre na ausência de doença óssea ou hepática (hiperfosfatasemia transitória da lactância).
   f. Os níveis séricos de $25(OH)D_3$ geralmente são normais se a função hepática for normal, e não precisam ser medidos rotineiramente.
   g. Reserve a medição de $1,25(OH)_2D_3$ ou de PTH para casos complicados ou refratários.

E. Exames de imagem

1. Os **sinais radiográficos** incluem alargamento das placas de crescimento epifisárias; aspecto em taça, franjamento e rarefação das metáfises; formação de osso novo subperiosteal; osteopenia, particularmente do crânio, coluna vertebral, escápulas e costelas; e às vezes osteoporose ou fraturas patológicas.
   a. Uma perda de até 40% da mineralização óssea pode ocorrer sem alterações radiográficas. As radiografias de tórax podem mostrar osteopenia e às vezes alterações raquíticas.
   b. As radiografias dos pulsos ou joelhos podem ser úteis. Em geral, se houver anormalidades acentuadas, as radiografias devem ser repetidas 3 a 4 semanas depois.
   c. A medição do conteúdo mineral ósseo por densitometria ou ultra-sonografia permanece experimental.

III. TRATAMENTO

A. Manejo

1. Em recém-nascidos de MBPN, a alimentação enteral precoce promove significativamente o estabelecimento da ingestão enteral de volumes plenos, aumentando o acúmulo de cálcio e reduzindo a osteopenia.
2. O leite humano enriquecido com minerais ou as fórmulas para "prematuros" são as dietas apropriadas para neonatos pré-termo com peso < 1.800 a 2.000 g; seu uso à taxa de 120 kcal/kg/dia pode prevenir e tratar a doença óssea metabólica da prematuridade.
3. A formação óssea depende de disponibilidade adequada de cálcio e fósforo; portanto, a suplementação apenas de cálcio pode não prevenir o raquitismo.
4. Os neonatos pequenos para a idade gestacional com peso < 1.800 a 2.000 g geralmente também se beneficiam do enriquecimento do leite humano ou do uso de fórmulas para prematuros, independentemente da idade gestacional.
5. A suplementação do leite humano com minerais elementares é menos desejável do que o uso de suplementos pré-acondicionados contendo cálcio e fósforo devido à preocupação com erro de medicação e hiperosmolaridade em potencial. Deve-se evitar o acréscimo de suplementos de cálcio e fósforo diretamente ao leite ou fórmula, pois poderia levar à formação de precipitado.
6. O uso a longo prazo de fórmulas especializadas em neonatos de MBPN, incluindo aquelas à base de soja e fórmulas elementares, deve ser desencorajado, pois aumenta o risco de osteopenia.
7. Em circunstâncias especiais, incluindo bebês com evidências radiológicas ou raquitismo refratário ao leite humano enriquecido ou fórmula para prematuros, podem-se fornecer quantidades menores de cálcio (geralmente até 40 mg de cálcio elementar/kg/dia) e/ou fosfato de sódio ou potássio (geralmente até 20 mg de fósforo elementar). Isso costuma ser necessário nos neonatos cujo peso ao nascer foi < 800 g ou que tiveram estadia hospitalar prolongada incluindo nutrição parenteral total (NPT) a longo prazo, restrição hídrica ou displasia broncopulmonar.
8. Garanta reservas adequadas de vitamina D por uma taxa de 150 a 400 UI/dia.
9. Doses altas de vitamina D não mostraram benefícios a curto ou longo prazo. Alguns preferem administrar 800 UI/dia. É improvável que essa dose seja maléfica, mas não há evidências de benefício.
10. Defeitos raros no metabolismo da vitamina D podem responder melhor ao driidrotaquisterol (DHT) ou calcitriol.

11. A perda renal de cálcio induzida pela furosemida pode ser minorada acrescentando-se um diurético tiazídico ou pela administração em dias alternados. Os benefícios dessas intervenções não estão bem estabelecidos em recém-nascidos.
12. Evite manipulações não essenciais e fisioterapia torácica vigorosa em neonatos pré-termo com ossos intensamente submineralizados. Dados recentes sugerem que atividade física passiva diária (amplitude dos movimentos, 5–10 minutos) pode aumentar o crescimento e a mineralização ósseos.
13. Os neonatos que recebem leite humano enriquecido ou fórmula para prematuros devem ter os níveis séricos de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina monitorados periodicamente. A medição dos níveis dos metabólitos da vitamina D e PTH raramente é útil nesse contexto.
14. O enriquecimento do leite humano ou o uso de fórmula para neonatos prematuros geralmente pode ser suspenso depois que o recém-nascido alcança um peso de 2.000 a 2.200 g e tolera bem a alimentação enteral. Pode ser continuado por mais tempo nos neonatos sob restrição hídrica ou naqueles que apresentam elevação intensa da atividade de fosfatase alcalina ou evidências radiológicas de osteopenia.
15. À alta hospitalar, os neonatos com peso ao nascer < 1.500 g que são alimentados com fórmula podem beneficiar-se do uso de uma fórmula transicional que tenha teores de cálcio e fósforo intermediários entre os de fórmulas para prematuros e fórmulas para neonatos a termo.
16. Neonatos que foram de MBPN e receberam alta hospitalar e aqueles alimentados com leite materno não enriquecido estão sob risco de osteopenia persistente. Eles devem receber suplementação de vitamina D segundo as diretrizes da Academia Americana de Pediatria (AAP) para neonatos a termo (200 UI/dia) ou mais alta (muitos recomendam 400 UI/dia para essa população). Essa população de pacientes é candidata à medição subseqüente dos níveis séricos de fósforo e fosfatase alcalina 4 a 8 semanas após a alta.

Leituras Sugeridas

Atkinson SA, Tsang RC. Calcium, magnesium, phosphorus, and Vitamin D. In: Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, et al. eds. *Nutrition of the preterm infant: Scientific basis and practical guidelines*, 2nd ed. Cincinnati: Digital Educational Publishing, Inc, 2005:135.

Hawthorne KM, Abrams SA. Safety and efficacy of human milk fortification for very-low-birth-weight infants. *Nutr Rev* 2004; 62:482–485.

Hsu HC, Levine MA. Perinatal calcium metabolism: Physiology and pathophysiology. *Semin Neonatol* 2004; 9:23–36.

Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, et al. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976; 40:329.

ERROS INATOS DO METABOLISMO

29D

Sule U. Cataltepe e Harvey L. Levy

Os recém-nascidos com erros inatos do metabolismo (EIM) geralmente são normais ao nascimento. Nos distúrbios que apresentam sintomas no período neonatal, os sinais freqüentemente surgem dentro de horas a dias após o nascimento. Como o neonato possui um repertório limitado de respostas à enfermidade aguda, as manifestações dos EIM são comuns a vários outros distúrbios neonatais, como infecções e disfunção cardiopulmonar. Portanto, diante dessas manifestações inespecíficas, é importante manter um alto índice de suspeição de EIM em neonatos enfermos, pois a maioria desses distúrbios pode ser letal se não diagnosticada e tratada imediatamente. Ainda que o distúrbio não seja tratável, a definição do diagnóstico no caso-índice é crucial para o diagnóstico pré-natal em gestações subseqüentes.

I. **INCIDÊNCIA.** Embora os EIM sejam individualmente raros, sua incidência global é tão alta quanto 1 em 2.000. Cerca de 100 EIM diferentes podem apresentar-se clinicamente no período neonatal.

II. HERANÇA. A maioria dos EIM é transmitida como caracteres genéticos autossômicos recessivos. Uma história de consangüinidade dos pais, mortes neonatais inexplicadas ou doença grave em familiares próximos deve alertar o médico para a possibilidade de EIM. Alguns EIM, como distúrbio do ciclo da uréia, deficiência de ornitina-transcarbamilase (OTC), estão ligados ao X. Como em todo distúrbio ligado ao X, o familiar intensamente afetado pode ser um tio materno, ou um irmão, ou talvez uma mãe, irmã ou tia materna levemente afetada.

III. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A. Gravidez. As mulheres que possuem fetos com deficiência de desidrogenase da 3-hidroxiacil-coenzima A (CoA) de cadeia longa (DDHACL) bem como outros distúrbios da oxidação dos ácidos graxos são predispostas a apresentar esteatose hepática aguda da gravidez e síndrome de hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixas contagens plaquetárias (síndrome HELLP). Na maioria dos EIM, contudo, a gestação é normal.

B. Tempo e padrão de início. Os EIM dividem-se em dois grupos com base no momento e padrão de apresentação no recém-nascido. No **tipo por intoxicação,** a evolução típica é a de um neonato que é sadio ao nascimento e deteriora clinicamente após um período assintomático inicial. Os primeiros sinais geralmente são recusa alimentar e vômitos, seguidos por deterioração neurológica com letargia, apnéia, crises epilépticas e coma. As acidemias orgânicas e os defeitos do ciclo da uréia (DCU) apresentam-se classicamente dessa maneira. Nas **deficiências de energia,** a apresentação mais comum é uma doença neurológica devastadora com apnéia, crises epilépticas e coma sem um período assintomático aparente. As doenças nesse grupo incluem os distúrbios mitocondriais e peroxissômicos, a hiperglicinemia não-cetótica (HNC), a deficiência de co-fator molibdênio e a acidose láctica primária.

C. Padrões de apresentação. Os neonatos com EIM apresentam-se com uma ou mais das seguintes manifestações:

1. **Anormalidades neurológicas. Encefalopatia, crises epilépticas e anormalidades do tônus.** Encefalopatia e crises epilépticas são vistas comumente nas acidemias orgânicas, DCU, doença da urina em xarope de bordo (DUXB), defeitos de oxidação dos ácidos graxos e acidose láctica congênita. As crises epilépticas podem ser o sintoma de apresentação nas crises por dependência de piridoxina, crises responsivas ao ácido folínico, HNC, deficiência de sulfito-oxidase e distúrbios peroxissômicos. Alguns EIM manifestam-se com hipotonia predominante no período neonatal. Tais distúrbios incluem HNC, deficiência de sulfito-oxidase, distúrbios peroxissômicos e distúrbios da cadeia respiratória.
2. **Distúrbios do estado ácido-básico.** Acidose metabólica com hiato aniônico (*anion gap*) elevado é uma característica laboratorial importante de muitos EIM. A Fig. 29D.1 apresenta um fluxograma para a investigação de acidose metabólica com hiato aniônico em pacientes suspeitos de EIM. As acidemias orgânicas, os defeitos de oxidação dos ácidos graxos e as acidemias lácticas primárias (defeitos da gliconeogênese, glicogenólise, metabolismo de piruvato, ciclo de Krebs e cadeia respiratória) causam acidose metabólica com hiato aniônico aumentado. A medição da relação lactato/piruvato pode ser útil para diferenciar as diversas causas de acidose láctica primária (Fig. 29D.1). Alcalose respiratória pode estar associada às síndromes de hiperamonemia.

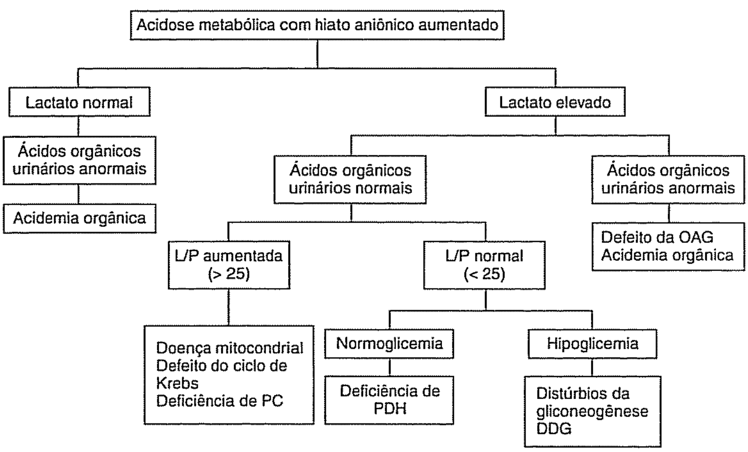


Fig. 29D.1 Abordagem para investigação de acidose metabólica neonatal. L/P = relação lactato/piruvato; OAG = oxidação dos ácidos graxos; PC = piruvato-carboxilase; PDH = piruvato-desidrogenase; DDG = doença de depósito de glicogênio.

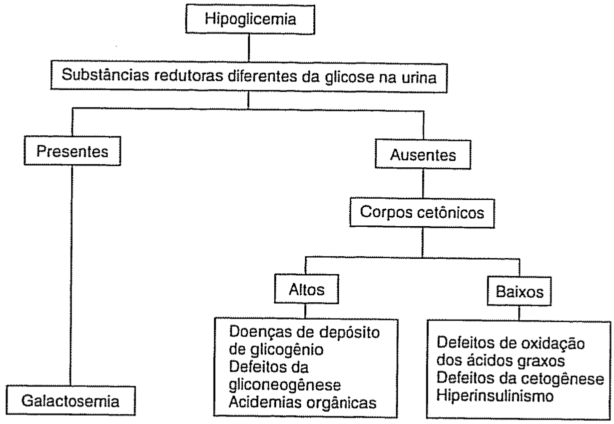


Fig. 29D.2 Abordagem para investigação de hipoglicemia persistente no recém-nascido suspeito de erros inatos do metabolismo (EIM).

3. **Hipoglicemia.** A hipoglicemia, achado freqüente em neonatos, deve levantar a suspeita de EIM se for grave e persistente sem qualquer outra etiologia. A hipoglicemia associada a acidose metabólica sugere acidemia orgânica ou defeito da gliconeogênese, como a doença de depósito de glicogênio tipo I ou a deficiência de frutose-1,6-bifosfatase. Hipoglicemia não-cetótica é a marca dos defeitos de oxidação dos ácidos graxos.

   A Fig. 29D.2 mostra um fluxograma para avaliação de hipoglicemia persistente.
4. **Disfunção hepática.** A galactosemia é a causa metabólica mais comum de doença hepática no recém-nascido. Hepatomegalia com hipoglicemia e crises epilépticas sugerem glicogenose do tipo I ou III, defeitos da gliconeogênese ou hiperinsulinismo. A intolerância hereditária à frutose (quando há ingestão de frutose ou sacarose, no neonato geralmente uma fórmula de soja), tirosinemia tipo I, hemocromatose neonatal e doenças mitocondriais também podem se apresentar predominantemente com disfunção hepática no neonato. Icterícia colestática com atraso do crescimento é observada principalmente na deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de Byler e doença de Niemann-Pick tipo C.
5. **Características dismórficas.** Vários EIM podem apresentar dismorfismo facial (veja o Quadro 29D.1). Os distúrbios congênitos da glicosilação e algumas doenças de depósito lisossômico podem manifestar-se com hidropisia fetal (veja o Quadro 29D.2).

QUADRO 29D.1 Erros Inatos do Metabolismo Associados a Características Dismórficas

Distúrbio	Feições dismórficas
Distúrbios peroxissômicos Síndrome de Zellweger	Fontanela grande, fronte proeminente, ponte nasal plana, pregas epicânticas, cristas supra-orbitais hipoplásicas
Deficiência de piruvato-desidrogenase	Pregas epicânticas, ponte nasal plana, nariz pequeno com asas nasais abertas e antevertidas, filtro longo
Acidúria glutárica tipo II	Macrocefalia, fronte alta, ponte nasal plana, nariz curto e antevertido, anomalias das orelhas, hipospadia, plantas em mata-borrão
Defeitos da biossíntese de colesterol Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	Pregas epicânticas, ponte nasal plana, sindactilia do 2º/3º dedos do pé, anormalidades genitais, cataratas
Distúrbios congênitos da glicosilação	Mamilos invertidos, lipodistrofia
Distúrbios de depósito lisossômico Doença das células I	Fenótipo semelhante ao de Hurler

QUADRO 29D.2 Erros Inatos do Metabolismo Associados a Hidropisia Fetal

Distúrbios lisossômicos
- Mucopolissacaridose tipos I, IVA e VII
- Gangliosidose GM1
- Doença de Gaucher
- Doença de Niemann-Pick tipo C
- Sialidose
- Galactossialidose
- Doença de Farber

Distúrbios hematológicos
- Deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase
- Deficiência de piruvatoquinase
- Deficiência de glicofosfato-isomerase

Outros
- Distúrbios congênitos da glicosilação
- Hemocromatose neonatal
- Distúrbios da cadeia respiratória
- Doença de depósito de glicogênio tipo IV

6. **Cardiopatia.** Os defeitos de oxidação dos ácidos graxos de cadeia longa e os defeitos da cadeia respiratória mitocondrial podem apresentar-se com miocardiopatia, arritmias e hipotonia em recém-nascidos (veja o Quadro 29D.3). A forma neonatal da doença de Pompe, um distúrbio lisossômico com depósito de glicogênio, apresenta-se com hipotonia generalizada, atraso do crescimento e miocardiopatia.
7. **Odor anormal da urina.** Odores anormais da urina são mais bem detectados em papel-filtro seco ou pela abertura de um recipiente que permaneceu fechado à temperatura ambiente por alguns minutos. O Quadro 29D.4 cita os EIM associados a odores típicos.

IV. AVALIAÇÃO INICIAL DO RECÉM-NASCIDO SUSPEITO DE EIM. A triagem inicial de um neonato enfermo sob suspeita de doença metabólica subjacente deve incluir os exames citados no Quadro 29D.5. Os exa-

QUADRO 29D.3 Erros Inatos do Metabolismo Associados a Miocardiopatia Neonatal

Distúrbios de oxidação dos ácidos graxos
- Deficiência de captação de carnitina
- Deficiência de carnitina-acilcarnitina-translocase (CAT)
- Deficiência de carnitina-palmitoiltransferase II (CPT II)
- Deficiência de desidrogenase da 3-hidroxiacil-CoA de cadeia longa (DDHACL)
- Deficiência de proteína trifuncional
- Deficiência de desidrogenase da acil-CoA de cadeia muito longa (DDACML)

Distúrbios da cadeia respiratória mitocondrial

Defeitos do ciclo do ácido tricarboxílico
- Deficiência de α-cetoglutarato-desidrogenase

DDG
- Doença de Pompe (DDG tipo II)
- Deficiência de fosforilase b-cinase

Doença de depósito lisossômico
- Doença das células I

DDG = doença de depósito de glicogênio.

QUADRO 29D.4 Erros Inatos do Metabolismo Associados a Odor Anormal da Urina em Recém-nascidos

Erro inato do metabolismo	Odor
Acidemia glutárica (tipo II)	Pés suados
Acidemia isovalérica	Pés suados
Doença da urina em xarope de bordo	Caramelo
Hipermetioninemia	Repolho cozido
Deficiência de múltiplas carboxilases	Urina de gato

mes laboratoriais de primeira linha podem ser realizados por qualquer laboratório clínico e devem ser obtidos imediatamente, uma vez levantada a suspeita de EIM. Os resultados desses exames simples fornecem informações importantes sobre a doença subjacente e ajudam a estreitar os exames especializados que serão necessários para o diagnóstico definitivo.

A. Avaliação inicial

1. O **hemograma completo** deve incluir inspeção da morfologia celular e contagem diferencial das células. Neutropenia e trombocitopenia podem acompanhar uma série de acidemias orgânicas (acidemia isovalérica [AIV], acidemia metilmalônica [AMM] e acidemia propiônica [APP]). Neutropenia também pode ser encontrada na doença de depósito de glicogênio tipo 1b e nos defeitos da cadeia respiratória, como a síndrome de Barth e a síndrome de Pearson.
2. Os **eletrólitos** e a **gasometria arterial** são essenciais para determinar se existe acidose ou alcalose, e, nesse caso, se a anormalidade é acompanhada de hiato aniônico aumentado. As acidemias orgânicas e a acidose láctica primária causam acidose metabólica com hiato aniônico aumentado nos estágios iniciais. A maioria dos distúrbios metabólicos resulta em acidose nos estágios tardios, à medida que a encefalopatia e perturbações circulatórias avançam. Acidose metabólica persistente com perfusão tecidual normal sugere uma acidemia orgânica ou acidose láctica congênita. Alcalose respiratória leve em bebês não ventilados sugere hiperamonemia. Contudo, nos estágios avançados da hiperamonemia, instabilidade vasomotora e colapso podem causar acidose metabólica.
3. **Glicemia.** Hipoglicemia é um achado crucial em alguns EIM. Os corpos cetônicos são úteis à definição do diagnóstico diferencial em neonatos com hipoglicemia (Fig. 29D.2). Hipoglicemia não-cetótica é a marca dos defeitos de oxidação dos ácidos graxos. Hipoglicemia associada a acidose metabólica e cor-

QUADRO 29D.5 Exames Laboratoriais para Recém-nascido Suspeito de Erro Inato do Metabolismo

Exames laboratoriais de primeira linha
Hemograma completo com contagem diferencial
Eletrólitos, cálcio, magnésio séricos
Glicemia
Gasometria arterial
Amônia plasmática
Lactato e piruvato plasmáticos
Provas de função hepática
Substâncias redutoras na urina
Corpos cetônicos urinários se houver acidose ou hipoglicemia

Exames laboratoriais de segunda linha
Aminoácidos plasmáticos, teste quantitativo
Ácidos orgânicos urinários
Perfil da carnitina e acilcarnitina no plasma
Ácido úrico plasmático
Aminoácidos no líquido cefalorraquidiano (LCR)
Provas de função peroxissômica
Plasma e urina para armazenamento a −20°C

pos cetônicos sugere acidemia orgânica ou defeito da gliconeogênese (doença de depósito de glicogênio tipo I ou deficiência de frutose-1,6-bifosfatase).

4. O **nível plasmático de amônia** deve ser determinado em todos os recém-nascidos enfermos, especialmente naqueles com letargia inexplicada e intoxicação neurológica. O reconhecimento precoce de hiperamonemia neonatal intensa é fundamental, pois pode ocorrer lesão irreversível dentro de horas.
5. **Nível plasmático de lactato.** Um lactato plasmático alto pode ser secundário a hipoxia, cardiopatia, infecção ou crises epilépticas, enquanto a acidose láctica primária pode ser causada por distúrbios do metabolismo do piruvato e defeitos da cadeia respiratória. Alguns EIM (distúrbios da oxidação dos ácidos graxos, acidemias orgânicas e DCU) também podem estar associados a acidose láctica secundária. Elevação persistente do lactato plasmático acima de 3 mmol/L em recém-nascido que não sofreu asfixia e que não tem evidências de insuficiência de outros órgãos deve suscitar investigação adicional para um EIM (Fig. 29D.1). As amostras para medição do lactato devem ser obtidas de um acesso central ou através de punção arterial, porque o uso de torniquete durante a coleta de sangue pode resultar em aumento espúrio do lactato.
6. **Provas de função hepática (PFH).** A galactosemia é a causa metabólica mais comum de disfunção hepática no período neonatal. Outras causas de PFH anormais no recém-nascido incluem tirosinemia, deficiência de alfa-1-antitripsina, hemocromatose neonatal, distúrbios da cadeia respiratória mitocondrial e doença de Niemann-Pick tipo C.
7. **Corpos cetônicos urinários.** A presença de cetonúria é anormal em neonatos. Pode-se pesquisar a excreção urinária excessiva de corpos cetônicos (acetona e acetoacetato) com as reações do Acetest ou Ketostix. O teste da dinitrofenil-hidrazina (DNPH) verifica a presença de α-cetoácidos, como aqueles encontrados na DUXB.
8. **Substâncias redutoras urinárias.** Amostras de urina devem ser testadas à procura de substâncias redutoras. A reação do Clinitest detecta excreção excessiva de galactose e glicose, mas não frutose. Uma reação positiva com o Clinitest deve ser investigada com a reação do Clinistix (glicose-oxidase), que é específica para glicose.

B. Exames de segunda linha

1. **Análise dos aminoácidos plasmáticos.** A análise dos aminoácidos plasmáticos é indicada para todo recém-nascido suspeito de EIM. Um geneticista bioquímico que esteja informado da apresentação clínica e do estado nutricional do paciente deve avaliar os resultados.
2. A **análise dos ácidos orgânicos urinários** é indicada para pacientes com acidose metabólica, crises epilépticas, hiperamonemia, hipoglicemia e/ou cetonúria inexplicadas.
3. **Perfil da carnitina e acilcarnitina plasmáticas.** A carnitina transporta os ácidos graxos de cadeia longa através da membrana mitocondrial interna. Elevação dos ésteres de carnitina pode ser encontrada nos defeitos de oxidação dos ácidos graxos, nas acidemias orgânicas e na cetose. Além dos pacientes com distúrbios hereditários da biossíntese de carnitina, níveis de carnitina baixos são comuns em neonatos pré-termo e naqueles sob nutrição parenteral total (NPT) sem suplementação adequada de carnitina. Diversas doenças metabólicas podem causar deficiência secundária de carnitina.
4. O **teste do ácido úrico plasmático** é uma triagem conveniente para os poucos EIM que estão associados a hiperuricemia (doença de depósito de glicogênio tipo I) ou hipouricemia (deficiência de xantina-desidrogenase).
5. **Aminoácidos no líquido cefalorraquidiano (LCR).** A HNC é diagnosticada pela presença de elevação da relação glicina liquórica/glicina plasmática.
6. As **provas de função peroxissômica** incluem os ácidos graxos de cadeia muito longa (AGCML), o ácido fitânico e níveis de plasmalogênio eritrocitário.

V. EIM QUE SÃO POTENCIALMENTE LETAIS NO RECÉM-NASCIDO.

Informações sobre o diagnóstico e o tratamento agudo de muitos desses distúrbios estão disponíveis no portal da Internet www.metabolicprotocols.org.

A. Galactosemia

1. **Herança e deficiência enzimática.** A galactosemia é herdada de modo autossômico recessivo e advém da deficiência de galactose-1-fosfato-uridiltransferase (GALT).
2. **Manifestações clínicas.** Os sintomas típicos de galactosemia no recém-nascido desenvolvem-se após a ingestão de lactose (dissacarídeo de glicose e galactose) através de uma fórmula convencional ou leite materno. As manifestações clínicas incluem icterícia, hepatoesplenomegalia, dificuldades alimentares e vômitos, hipoglicemia, letargia, irritabilidade, crises epilépticas, cataratas e risco mais alto de sepse neonatal por *Escherichia coli*. Retardo no diagnóstico acarreta cirrose e retardo mental.
3. **Achados laboratoriais.** O diagnóstico preliminar baseia-se na demonstração de uma substância redutora diferente da glicose na urina enquanto o paciente está recebendo fórmula contendo lactose ou leite materno. A substância redutora é encontrada na urina pelo Clinitest e pode ser identificada por cromatografia ou por teste enzimático específico para galactose. O resultado do teste Clinistix na urina é negativo porque ele se baseia na ação da glicose-oxidase e, portanto, é específico para a glicose e não reage com a galactose. Um ensaio semiquantitativo do sangue para a galactose-1-fosfato-uridiltransferase (GALT), conhecido como *teste de Beutler*, pode ser realizado em amostra sanguínea do recém-

nascido pelo programa de triagem neonatal. Quase todos os programas de triagem neonatal pesquisam a galactosemia. Contudo, os neonatos com galactosemia que receberam fórmula isenta de lactose desde o nascimento podem não ser detectados nos programas de triagem que testam apenas a galactose mas não medem a enzima GALT. Por outro lado, os programas de triagem que dependem do ensaio da GALT (teste de Beutler) encontrarão um resultado normal se o bebê tiver recebido transfusão sanguínea.

4. O **tratamento** consiste em substituir o leite materno ou a fórmula convencional por uma fórmula isenta de lactose e, depois, dieta isenta de galactose.

B. **Intolerância hereditária à frutose**

1. **Herança e deficiência enzimática.** Herança autossômica recessiva, deficiência de frutose-1,6-bifosfato-aldolase (aldolase B).
2. As **manifestações clínicas** surgem quando o neonato é exposto à frutose (através da sacarose, que é um dissacarídeo de glicose-frutose, nas fórmulas à base de soja ou depois em frutas) na dieta. As manifestações iniciais abrangem hipoglicemia, icterícia, hepatomegalia, vômitos, letargia, irritabilidade, crises epilépticas e PFH anormais.
3. **Achados laboratoriais.** Suspeita-se de galactosemia devido à presença de hipoglicemia e outras manifestações clínicas sugestivas. Contudo, o diagnóstico de galactosemia é excluído porque não há substâncias redutoras na urina e a atividade de GALT no sangue é normal. Faz-se o diagnóstico definitivo a partir do ensaio da atividade de frutaldolase no fígado ou da análise do ácido desoxirribonucléico (DNA) para mutações de ponto no gene *aldolase B*.
4. O **tratamento** consiste na eliminação de sacarose, frutose e sorbitol da dieta.

C. **DUXB**

1. **Herança e deficiência enzimática.** Autossômica recessiva, deficiência de desidrogenase dos α-cetoácidos de cadeia ramificada.
2. **Manifestações.** Recusa alimentar e vômitos durante a primeira semana de vida; letargia, crises epilépticas e coma, hipertonia e rigidez muscular com opistótono grave, odor de caramelo nos líquidos corporais.
3. **Achados laboratoriais.** Altos níveis plasmáticos e urinários de leucina, isoleucina, aloisoleucina, valina e seus respectivos cetoácidos. Esses cetoácidos podem ser detectados qualitativamente na urina através do acréscimo de algumas gotas do reagente 2,4-DNPH (a 0,1% em HCl 0,1 N) à urina; em um teste positivo, forma-se um precipitado amarelo de 2,4-dinitrofenil-hidrazona. Muitos programas de triagem neonatal pesquisam a DUXB.
4. O **tratamento** visa à remoção rápida dos aminoácidos de cadeia ramificada e seus metabólitos dos tecidos e líquidos corporais. A hemodiálise é o meio mais eficaz de tratamento do recém-nascido enfermo com cetoacidose e elevação acentuada da leucina, e deve ser instituída prontamente. O tratamento após recuperação do estado agudo requer dieta especial pobre em aminoácidos de cadeia ramificada. Os pacientes com DUXB devem seguir essa dieta pelo resto da vida.

D. **Acidemias orgânicas.** As acidemias orgânicas de cadeia ramificada são um grupo de distúrbios que resultam de deficiência de qualquer uma das enzimas degradadoras envolvidas no catabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada, valina, leucina e isoleucina. Coletivamente, AIV, APP e AMM são as acidemias orgânicas mais comumente encontradas no período neonatal. Esses distúrbios exibem achados clínicos e bioquímicos similares.

1. **AIV**
   a. **Herança e deficiência enzimática.** Autossômica recessiva, deficiência de isovaleril-CoA-desidrogenase.
   b. **Manifestações.** Vômitos (às vezes intensos o bastante para sugerir estenose pilórica) e acidose grave nos primeiros dias de vida, seguidos por letargia, crises epilépticas, coma e morte se o tratamento apropriado não for instituído. O típico odor ofensivo de "pés suados" pode estar presente.
   c. **Achados laboratoriais.** Os achados laboratoriais são cetoacidose intensa, neutropenia, trombocitopenia e, às vezes, pancitopenia, hiperamonemia e hipocalcemia. O **diagnóstico** é estabelecido pela demonstração de elevações de isovalerilcarnitina no sangue e isovalerilglicina na urina. A medição da enzima em fibroblastos cutâneos cultivados ou análise do DNA para mutações gênicas confirma o diagnóstico. Os programas de triagem neonatal que possuem triagem metabólica ampliada incluem a AIV. O diagnóstico antenatal foi realizado por meio de medição de isovalerilglicina no líquido amniótico ou por ensaio enzimático em amniócitos cultivados.
   d. O **tratamento** do ataque agudo consiste em hidratação, infusão de bicarbonato de sódio e remoção do excesso de ácido isovalérico. Recomenda-se a administração de glicina (250 mg/kg por 24 horas) e carnitina (100 mg/kg por 24 horas) para aumentar a excreção de ácido isovalérico na urina. Hemodiálise pode ser necessária se as medidas anteriormente citadas falharem. O tratamento crônico inclui uma dieta especial pobre em leucina.
2. **APP**
   a. **Herança e defeito enzimático.** Deficiência autossômica recessiva de propionil-CoA-carboxilase.
   b. **Manifestações.** Recusa alimentar, vômitos, hipotonia, letargia, desidratação e sinais clínicos de acidose evoluem rapidamente para coma e morte.

c. **Achados laboratoriais.** Os achados laboratoriais são acidose metabólica grave com hiato aniônico aumentado, cetose, neutropenia, trombocitopenia, hipoglicemia, hiperglicinemia (hiperglicinemia cetótica devida à inibição da enzima de clivagem de glicina pelos altos níveis de ácido orgânico acumulado) e hiperamonemia, propionilcarnitina plasmática elevada e concentrações plasmáticas e urinárias de ácido propiônico e ácido metilcítrico. Os programas de triagem neonatal que possuem triagem metabólica expandida incluem a APP.

d. O **tratamento** dos ataques agudos inclui reidratação, correção da acidose e prevenção do estado catabólico pela provisão de calorias adequadas através de hiperalimentação parenteral. Para controlar a possível produção de ácido propiônico pelas bactérias intestinais, a esterilização da flora do trato intestinal por antibióticos (p. ex., neomicina oral, metronidazol) deve ser realizada prontamente. Nos pacientes com hiperamonemia concomitante, devem-se empregar medidas para reduzir a amônia sanguínea. O tratamento crônico engloba uma dieta especial com quantidades muito pequenas dos aminoácidos ofensivos e metabólitos relacionados.

3. **AMM**

a. **Herança e deficiência enzimática.** Deficiência autossômica recessiva de metilmalonil-CoA-mutase ou sua coenzima de B_{12}, adenosilcobalamina.

b. **Manifestações.** Idênticas à APP no recém-nascido enfermo. A forma neonatal fulminante é mais comum em pacientes com AMM do que com APP.

c. **Achados laboratoriais.** Detectam-se grandes quantidades de ácido metilmalônico nos líquidos corporais. O ácido propiônico e seus metabólitos 3-hidroxipropionato e metilcitrato também são encontrados na urina. Os programas de triagem neonatal que possuem triagem metabólica expandida incluem a AMM.

d. O **tratamento** é semelhante ao da APP, exceto que se usam altas doses de vitamina B_{12}.

E. **Síndromes de hiperamonemia.** A Fig. 29D.3 resume a abordagem da hiperamonemia neonatal.

1. A **hiperamonemia transitória** manifesta-se em neonatos prematuros por dificuldade respiratória durante as primeiras 24 horas de vida e pode evoluir para crises epilépticas e coma dentro de 48 horas. Os níveis de amônia podem ultrapassar 1.000 μmol/L e exigir tratamento vigoroso. Por outro lado, a hiperamonemia transitória assintomática (faixa 40–72 μmol/L) não está associada a quaisquer déficits neurológicos a curto ou longo prazo.

2. **DCU**

a. **Herança.** Além da deficiência de OTC ligada ao X, os DCU são herdados de modo autossômico recessivo. Existem seis distúrbios do ciclo da uréia, cada um devido a uma deficiência enzimática específica.

b. **Manifestações.** Os neonatos com deficiências completas de enzimas do ciclo da uréia apresentam-se com recusa alimentar, vômitos, letargia, hipotonia e hiperventilação entre 1 e 5 dias de vida. Esses pacientes podem manifestar crises epilépticas, apnéia, coma e hipertensão intracraniana, a menos que a hiperamonemia seja diagnosticada e tratada prontamente. Como quase todos os recém-nascidos com DCU são inicialmente considerados sépticos, deve-se medir o nível plasmático de amônia de todos os pacientes de aspecto séptico sem evidências microbiológicas de infecção.

c. **Achados laboratoriais.** Nos DCU de início neonatal, os níveis de amônia geralmente estão acima de 300 μmol/L e, com freqüência, na faixa de 500 a 1.500 μmol/L. Alcalose respiratória secun-

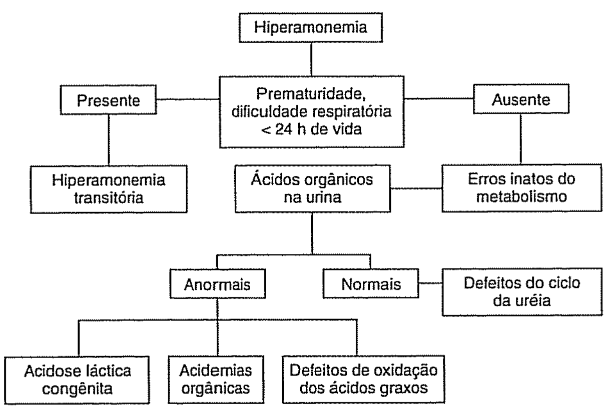
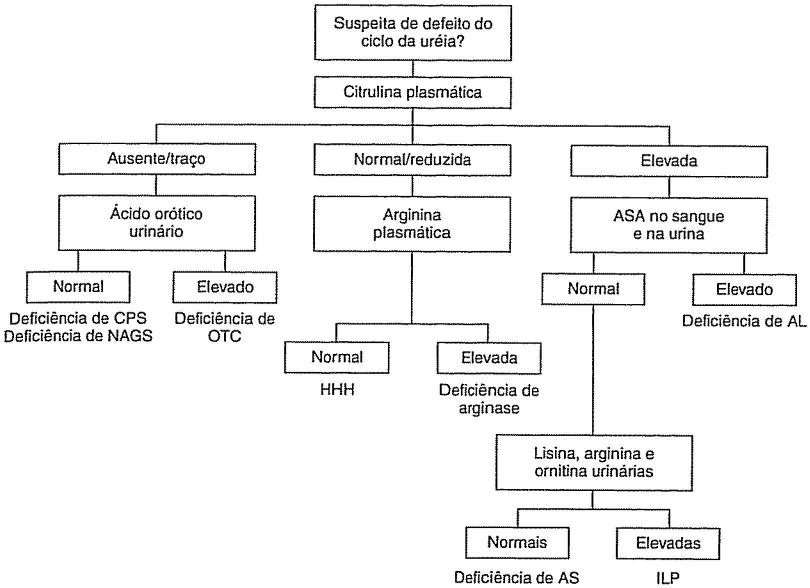


Fig. 29D.3 Abordagem para hiperamonemia neonatal.



g. 29D.4 Abordagem para o diagnóstico diferencial da suspeita de defeito do ciclo da uréia. ASA = ácido argininos-ccínico; CPS = carbamil-fosfato-sintetase I; NAGS = N-acetil-glutamato-sintase; OTC = ornitina-transcarbamilase; = ácido argininossuccínico-liase; AS = ácido argininossuccínico-sintetase; ILP = intolerância lisinúrica a proteína; IH = hiperornitinemia, hiperamonemia, homocitrulinúria. (Adaptado do protocolo de Korson M. Boston: New England dical Center, Tufts University.)

dária à hiperventilação é um indício inicial importante para o diagnóstico dos DCU. Outras anormalidades laboratoriais podem incluir elevação discreta das enzimas hepáticas séricas e coagulopatia. Antes de instituir o tratamento, devem-se enviar amostras para análise dos aminoácidos plasmáticos e para determinação dos aminoácidos, ácidos orgânicos e ácido orótico na urina. Amostras de plasma e urina devem ser congeladas para testes futuros. Tais testes ajudarão a identificar a causa da hiperamonemia (veja as Figs. 29D.3 e 29D.4). Os programas de triagem neonatal que possuem triagem metabólica expandida incluem alguns dos DCU.

d. Tratamento. Todos os neonatos com hiperamonemia sintomática devem ser transferidos para uma unidade neonatal de nível III com recursos de hemodiálise. Diálise é o único recurso para remoção rápida de amônia do sangue na hiperamonemia neonatal aguda, e a hemodiálise é preferível à diálise peritoneal porque é muito mais eficaz. Deve-se suspender toda a alimentação contendo proteína e iniciar administração intravenosa (IV) de glicose a 10% e líquidos antes do transporte. As calorias devem ser fornecidas como glicose e lipídios IV. A terapia IV com drogas removedoras de amônia deve ser instituída quando a elevação da amônia produz quaisquer sintomas do sistema nervoso central. Para o coma hiperamonêmico neonatal agudo por deficiência de carbamil-fosfato-sintetase (CPS) I e OTC, forneça uma dose de ataque de 200 mg/kg de L-arginina-HCl e 2,5 mL/kg de Ammonul (contém 100 mg de benzoato de sódio e 100 mg de fenilacetato de sódio/mL) em 25 mL/kg de solução glicosada a 10% durante um período de 90 minutos, e, então, as mesmas doses diariamente em infusão regular. Para citrulinemia e acidemia argininossuccínica, segue-se a mesma conduta, exceto por aumento da dose de L-arginina-HCl para 600 mg/kg na dose de ataque e nas infusões subseqüentes. Na deficiência de arginase, usa-se o mesmo esquema de Ammonul na dose de ataque e nas infusões regulares, mas omite-se a L-arginina-HCl. Na acidemia argininossuccínica, se o neonato não estiver criticamente enfermo e a hiperamonemia for apenas leve, o tratamento com arginina pode ser suficiente. A terapia IV com drogas removedoras de amônia para todos os distúrbios do ciclo da uréia deve ser continuada enquanto a diálise for realizada. Deve-se fornecer uma segunda dose de ataque das drogas removedoras de amônia somente aos neonatos com doença muito grave que estejam sob diálise. Toxicidade está associada a doses altas das drogas (750 mg/kg/dia ou mais).

F. Hiperglicinemia não-cetótica (HNC)

1. Herança e deficiência enzimática. Deficiência autossômica recessiva do complexo de clivagem de glicina caracterizada por defeito na degradação da glicina e acúmulo desta nos tecidos.

2. **Manifestações clínicas.** Os pacientes com a forma neonatal de HNC apresentam-se com letargia, hipotonia e recusa alimentar dentro de alguns dias de vida. Crises epilépticas, soluços e episódios de apnéia são comuns. O eletroencefalograma (EEG) mostra o típico padrão de surto-supressão. A maioria dos recém-nascidos morre dentro de algumas semanas; os sobreviventes apresentam retardo psicomotor grave. Na HNC transitória, que é secundária à imaturidade das enzimas de clivagem da glicina, as anormalidades clínicas e laboratoriais se normalizam com 2 a 8 semanas de idade.
3. **Achados laboratoriais.** O diagnóstico é estabelecido pelos achados de níveis de glicina elevados nos líquidos corporais e aumento da relação glicina liquórica/glicina plasmática. A medição da atividade do sistema de clivagem de glicina em hepatócitos confirma o diagnóstico.
4. **Tratamento.** Não existe tratamento eficaz conhecido da HNC. Contudo, grandes quantidades de benzoato de sódio podem reduzir a freqüência de crises epilépticas.

G. **Deficiência de holocarboxilase-sintetase (HCS) (deficiência de múltiplas carboxilases – forma infantil ou precoce)**
1. **Herança e deficiência enzimática.** A deficiência de HCS é herdada de modo autossômico recessivo. A HCS catalisa a ligação de biotina com apocarboxilases inativas, levando à ativação das carboxilases. A deficiência dessa enzima causa disfunção de todas as carboxilases e é fatal se não for diagnosticada e tratada rapidamente.
2. **Manifestações clínicas.** Os neonatos afetados tornam-se sintomáticos nas primeiras semanas de vida com dificuldade respiratória, hipotonia, crises epilépticas, vômitos e atraso do crescimento. A urina pode ter um odor peculiar (urina de gato). As manifestações cutâneas incluem exantema eritematoso generalizado com esfoliação e alopecia total. Tais recém-nascidos também podem ter imunodeficiência manifesta por redução no número de células T.
3. Os **achados laboratoriais** compreendem acidose metabólica, cetose, acidúria orgânica e hiperamonemia. Confirma-se o diagnóstico medindo a atividade enzimática em linfócitos ou fibroblastos cultivados. O diagnóstico pré-natal está disponível.
4. **Tratamento.** Quase todos os pacientes respondem ao tratamento com quantidades muito grandes de biotina (10–80 mg/dia), embora em alguns neonatos afetados a resposta seja apenas parcial.

H. **Distúrbios mitocondriais.** A principal função das mitocôndrias é produzir trifosfato de adenosina (ATP) a partir da oxidação de ácidos graxos e açúcares através da cadeia de transporte de elétrons. Portanto, os tecidos que são mais dependentes do metabolismo aeróbico, como os do cérebro, músculos e coração, têm maior probabilidade de serem afetados por esses distúrbios. Os distúrbios mitocondriais relativamente comuns com apresentações potencialmente letais no recém-nascido se enquadram em três subgrupos principais:
1. **Defeitos no ciclo da carnitina.** A carnitina é essencial à transferência de ácidos graxos de cadeia longa para dentro da matriz mitocondrial, onde serão oxidados. Os defeitos incluem a deficiência primária de carnitina e as deficiências de carnitina-palmitoiltransferase I (CPTI), carnitina-acilcarnitina-translocase e carnitina-palmitoiltransferase II (CPTII). Cada um desses defeitos pode causar início neonatal de crises epilépticas, arritmias cardíacas e apnéia. Os exames laboratoriais mostram hipoglicemia não-cetótica e, em alguns casos, hiperamonemia. O nível plasmático de carnitina livre é alto na deficiência de CPTI e baixo nos outros defeitos.
2. **Defeitos de oxidação dos ácidos graxos**
   a. A deficiência de desidrogenase da acil-CoA de cadeia muito longa (DDACML) e a DDHACL podem apresentar-se no período neonatal com hipotonia, miocardiopatia e hipoglicemia hipocetótica.
   b. A deficiência de desidrogenase de acil-CoA de cadeia média (DDACM) pode apresentar-se agudamente no neonato com hipoglicemia hipocetótica, acidose metabólica, hiperamonemia e hepatomegalia com PFH anormais.
3. **Defeitos do metabolismo de piruvato**
   a. A deficiência do complexo de piruvato-desidrogenase (PDHC) pode manifestar-se com acidose láctica grave, hipotonia, anormalidades alimentares e respiratórias, crises epilépticas, feições dismórficas (Quadro 29D.2), agenesia do corpo caloso e anormalidades da substância branca. O diagnóstico é confirmado medindo-se a atividade de PDH em fibroblastos cultivados. Geralmente é um distúrbio ligado ao X com doença mais grave em neonatos do sexo masculino.
   b. A deficiência de piruvato-carboxilase pode apresentar-se com acidose láctica, hipotonia profunda e crises epilépticas no período neonatal.

I. **Distúrbios peroxissômicos.** A síndrome de Zellweger, a adrenoleucodistrofia (ALD) neonatal e a doença de Refsum infantil representam um espectro; a síndrome de Zellweger ocupa o extremo de maior gravidade. Nos três distúrbios, o defeito básico é a falha da biogênese peroxissômica, isto é, da montagem de peroxissomos. Os recém-nascidos com síndrome de Zellweger exibem fácies dismórfica (Quadro 29D.2), fraqueza e hipotonia intensas, crises neonatais e anormalidades oculares. Os pacientes com ALD neonatal mostram menos características dismórficas. Crises neonatais são comuns. O diagnóstico é estabelecido medindo-se os AGCML e outros metabólitos que estão elevados em conseqüência do defeito na estrutura dos peroxissomos.

VI. MANEJO DO RECÉM-NASCIDO SOB RISCO DE DOENÇA METABÓLICA

A. Quando um irmão teve sintomas compatíveis com uma doença metabólica ou morreu devido a uma doença metabólica, devem-se tomar as seguintes medidas:

1. Considerações preliminares antes ou durante a gestação seguinte

a. Devem-se rever os prontuários hospitalares antigos e o material de necropsia.

b. Deve haver uma discussão pré-natal de possíveis diagnósticos, e os pais e parentes devem submeter-se a triagem para possíveis indícios do diagnóstico.

c. Quando o diagnóstico é conhecido, deve-se considerar o diagnóstico intra-uterino por medição dos metabólitos anormais no líquido amniótico ou por ensaio enzimático ou análise do DNA de amniócitos obtidos por amniocentese.

d. O novo bebê deve nascer em uma maternidade equipada para lidar com possíveis complicações metabólicas ou de outro tipo, de preferência estreitamente associada a um laboratório capaz de realizar ou providenciar os exames de diagnóstico necessários.

2. A **avaliação inicial** inclui um exame físico cuidadoso, à procura de qualquer um dos sinais descritos em III. Todas as causas não-metabólicas dos sintomas, como infecção ou asfixia, devem ser excluídas. Também deve-se realizar exame minucioso de olhos, pele e fígado. Deve-se entrar em contato com o programa de triagem neonatal para obter os resultados da triagem e uma lista dos distúrbios pesquisados. Os exames devem visar à anomalia hereditária, se for conhecida. Os exames de sangue e urina devem ser obtidos segundo o resumo do Quadro 29D.5. É importante obter as amostras no momento da apresentação, antes de instituir o tratamento para doenças metabólicas. As amostras devem ser congeladas (plasma, urina) e a análise, realizada depois. Ensaio enzimático dos eritrócitos ou análise enzimática e do DNA dos leucócitos, fibroblastos ou tecido hepático deve ser realizada para confirmar o diagnóstico. Às vezes é possível realizar a análise do DNA em amostra de sangue seco (teste de Guthrie).

3. Os achados iniciais no recém-nascido assintomático sob risco de doença metabólica variam com o diagnóstico; por exemplo, nos distúrbios do metabolismo de proteínas, o neonato pode receber glicose IV ou ser alimentado com glicose a 10% ou polímero de dextrose (Polycose, Ross Laboratories, Columbus, OH) conforme tolerado. Isso pode ser seguido por lipídios na forma de triglicerídios de cadeia média (p. ex., Product 80056, Mead Johnson Laboratories, Evansville, IN). Contudo, antes de fornecer triglicerídios de cadeia média, é muito importante ter certeza de que o neonato não tem um distúrbio da oxidação dos ácidos graxos de cadeia curta ou média (DDACC ou DDACM); do contrário, esses triglicerídios poderiam provocar uma reação metabólica muito grave. Se os resultados dos exames realizados após 48 horas forem todos negativos, pode-se introduzir proteína na forma de leite materno ou qualquer leite pobre em proteína.

Os exames são repetidos após 48 horas de ingestão de proteína. Se nenhuma anormalidade for encontrada, a criança pode ser alimentada cuidadosamente. Se houver anormalidades metabólicas, deve-se identificar o problema e iniciar a dieta ou um tratamento apropriado.

A alimentação inicial varia com o tipo de distúrbio suspeito. Muitos produtos especiais estão disponíveis para diversas doenças metabólicas. Mais informações sobre esses produtos estão disponíveis através dos seguintes portais dos fabricantes na Internet:

http://www.meadjohnson.com/app/iwp/HCP/Content2.do?dm=mj&id/HCP_Home/Product_Information/Product_Descriptions

http://www.ross.com/productHandbook/metabolic.asp (Ross Products)

http://www.shsna.com/pages/products.htm

http://www.medicalfood.com (Applied Nutrition Corp.)

B. Quando um recém-nascido apresenta sinais ou sintomas de uma doença metabólica aguda, o caso deve ser tratado da seguinte maneira:

1. Outras causas dos sintomas devem ser excluídas, por exemplo, asfixia, infecção ou hemorragia intracraniana. Mesmo quando uma destas é a causa provável, se um erro inato não puder ser excluído, colete amostras agudas e guarde-as congeladas.

2. Devem-se realizar os exames descritos em IV. O programa de triagem neonatal deve ser consultado imediatamente acerca dos resultados da triagem neonatal e da lista de distúrbios pesquisados. Repare que os ácidos orgânicos e a amônia são tóxicos para o cérebro, e o acúmulo dessas substâncias pode acarretar edema cerebral. Deve-se ter cautela ao contemplar a necessidade de punção lombar nas situações em que é preciso excluir sepse.

3. O tratamento da descompensação metabólica aguda nesses distúrbios inclui:

a. Hidratação.

b. Correção das anormalidades bioquímicas (acidose metabólica, hiperamonemia, hipoglicemia).

c. Reversão do catabolismo/promoção do anabolismo.

d. Eliminação dos metabólitos tóxicos; por exemplo, com hemodiálise.

e. Tratamento do fator precipitante, quando possível (p. ex., infecção, ingestão excessiva de proteína).

f. Suplementação de co-fatores.

4. O neonato deve ser hidratado adequadamente, e receber glicose (e em alguns casos lipídios) para prevenir o catabolismo e álcali para tratar a acidose.

a. O paciente deve ser mantido em dieta zero por 1 a 2 dias e receber glicose IV em altas doses. Deve-se considerar o acréscimo de insulina se a estabilidade metabólica não for alcançada (veja o Cap. 29A). Se não houver um diagnóstico, administra-se uma fonte de proteína de 0,5 g/kg/dia por NPT ou fórmula enteral com outros suplementos calóricos não nitrogenados (carboidratos e lipídios).

Na galactosemia, o neonato pode receber uma fórmula isenta de lactose imediatamente. A solução de Ringer com lactato não deve ser utilizada para hidratação ou reposição de eletrólitos em uma criança com doença metabólica conhecida ou suspeita.

b. Nos casos não diagnosticados de acidose, quando o lactato e o piruvato estão intensamente elevados, deve-se considerar a possibilidade de um **distúrbio do metabolismo de piruvato**. Na deficiência de piruvato-desidrogenase, o excesso de glicose agravará a acidose. Os níveis de glicose e lactato devem ser monitorados. Nesse distúrbio, administram-se lipídios para evitar catabolismo. Pequenas quantidades de glicose são fornecidas apenas para manter a glicemia normal.

5. Se o recém-nascido estiver acidótico (pH < 7,22) ou o nível de bicarbonato for < 14 mEq/L, forneça $NaHCO_3$ (1 mEq/kg) como um bolo seguido por infusão contínua de bicarbonato. Se hipernatremia for um problema, use acetato de potássio como parte da solução.
6. **Corrija a hipoglicemia** (veja o Cap. 29A).
7. **Lipídios.** Pode-se fornecer Intralipid para suprir calorias extras. O Intralipid é composto de ácidos graxos de cadeias pares, portanto não está contra-indicado na APP e AMM.
8. **Calorias.** A fim de sustentar o anabolismo, a taxa calórica durante um período de descompensação deve ser pelo menos 20% maior que a necessidade de manutenção habitual. Deve-se ter em mente que a exclusão de proteína natural da dieta também elimina essa fonte de calorias, que deve ser substituída por outras fontes alimentares ou nutricionais (não-nitrogenadas).
9. **Insulina.** A insulina é um hormônio anabólico em potencial, promovendo a síntese de proteínas e lipídios. Permite que a glicose extra seja metabolizada e previne hiperglicemia (veja o Cap. 29A).
10. **Proteínas.** Todas as proteínas naturais (contendo aminoácidos) devem ser omitidas por 48 a 72 horas enquanto o paciente está agudamente enfermo. Depois, a terapia com aminoácidos pode ser bastante benéfica para facilitar a melhora clínica, mas deve ser implementada apenas sob a supervisão de um médico/nutricionista treinado em distúrbios metabólicos. Existem soluções parenterais de aminoácidos especiais e fórmulas especializadas para muitos distúrbios.
11. **Eliminação de metabólitos tóxicos.** A correção da perturbação metabólica aguda (acidose, hipoglicemia, desidratação) pode ajudar a resolver alguns dos fatores que estão contribuindo para a encefalopatia associada à crise metabólica aguda. Contudo, grandes quantidades de metabólitos intermediários tóxicos, que também parecem ser tóxicos para o cérebro, não são removidos com glicose ou bicarbonato. A hidratação promove a excreção renal de toxinas. Devem-se considerar as medidas que facilitarão a excreção desses compostos.

a. **L-Carnitina.** Os níveis de carnitina livre são baixos nas acidemias orgânicas em virtude da esterificação aumentada com metabólitos dos ácidos orgânicos. Embora o benefício da suplementação de carnitina seja controverso, há evidências de que a carnitina facilita a excreção desses metabólitos. Se administrada, deve ser misturada com glicose a 10% e fornecida como uma infusão na dose de 25 a 100 mg/kg por período de 24 horas. Quando os líquidos orais são tolerados, pode-se administrar carnitina VO na dose de 100 a 400 mg/kg/dia. Diarréia é o principal efeito adverso da carnitina oral.

b. **Antibióticos.** Para certas acidemias orgânicas (p. ex., APP, AMM), as bactérias intestinais são uma fonte significativa de síntese de ácidos orgânicos (p. ex., ácido propiônico). A erradicação da flora intestinal com um ciclo breve de antibiótico de amplo espectro (p. ex., neomicina, metronidazol) por via oral ou intravenosa pode acelerar a recuperação de um paciente em crise aguda. No recém-nascido com galactosemia, há risco significativo de sepse, particularmente pelo Gram-negativo *E. coli*. A APP e AMM agudas muitas vezes estão associadas a neutropenia e trombocitopenia.

c. Na hiperamonemia devida a um distúrbio do ciclo da uréia, pode-se utilizar uma mistura de benzoato de sódio e fenilacetato de sódio além de glicose, lipídios e eletrólitos para facilitar a remoção de amônia (veja V.E.2 d). A arginina é ministrada em todos os DCU, exceto na deficiência de arginase, para prevenir a deficiência de arginina e estimular a excreção adicional de resíduos nitrogenados ao estimular a atividade de ornitina-transcarboxilase. Quando os níveis de amônia excedem 500 a 600 mg/dL, a hemodiálise é muito mais eficaz na sua redução.

d. A hemodiálise é indicada nos casos de acidose metabólica intratável, hiperamonemia refratária (> 500–600 mg/dL), coma ou perturbações eletrolíticas graves (geralmente iatrogênicas).

12. **Tratamento dos fatores precipitantes.** Uma infecção deve ser tratada vigorosamente, quando possível. Neutropenia (e trombocitopenia) freqüentemente acompanha a deterioração metabólica. Espera-se recuperação da medula óssea depois que os níveis dos metabólitos tóxicos diminuírem significativamente.
13. **Suplementação de co-fatores.** Doses farmacológicas dos co-fatores apropriados podem ser úteis nos casos de deficiências de enzimas responsivas a vitaminas.
14. **Monitoração do paciente.** O paciente deve ser monitorado estreitamente para qualquer alteração do estado mental, balanço hídrico geral, evidências de sangramento (se houver trombocitopenia) e

sintomas de infecção (na presença de neutropenia). Devem-se acompanhar os parâmetros bioquímicos, como os eletrólitos, CO_2 medido, glicose, amônia, gases sanguíneos, hemograma completo com contagem diferencial, plaquetas e corpos cetônicos e densidade urinários em cada micção.

15. **Recuperação.** O paciente deve ser mantido em dieta zero até que seu estado mental esteja mais estável. Anorexia, náusea e vômitos durante o período de crise aguda dificultam uma ingestão oral expressiva. Se o paciente não tiver comprometimento neurológico significativo, deve-se considerar a administração (por VO ou por sonda nasogástrica [NG]) de uma fórmula modificada contendo todos os aminoácidos, exceto os ofensivos. Quando o recém-nascido é capaz de aceitar alimentação oral, deve-se utilizar dieta específica. A dieta será individualizada para cada criança e seu defeito metabólico.

I. **DIAGNÓSTICO *POST MORTEM*.** Se um recém-nascido estiver morrendo ou tiver morrido do que parece ser uma doença metabólica, é muito importante definir o diagnóstico específico a fim de ajudar no aconselhamento genético dos pais acerca do futuro planejamento reprodutivo. Às vezes, famílias que não autorizam uma necropsia completa permitem a coleta de algumas amostras *pre-mortem* e imediatamente *post mortem* que ajudarão no diagnóstico. As amostras que devem ser coletadas incluem:

A. **Sangue,** coagulado e heparinizado. A amostra deve ser centrifugada e o plasma congelado. Os linfócitos podem ser semeados para cultura.

B. **Urina,** refrigerada.

C. **Líquido cefalorraquidiano,** refrigerado.

D. **Biopsia de pele** para cultura de fibroblastos, que podem ser usados na análise cromossômica ou ensaio enzimático. Devem-se obter duas amostras de uma área bem perfundida no tronco. A pele deve ser bem limpa, mas qualquer solução de limpeza residual deve ser lavada com água estéril. A pele deve ser colocada brevemente em solução salina estéril até que meios especiais estejam disponíveis.

E. **Biopsia hepática,** com amostras *pre-mortem* e amostras *post mortem* de tamanho generoso, que devem ser congeladas imediatamente para preservar a integridade enzimática e a histologia.

F. **Outras.** De acordo com a natureza da doença, outros tecidos como o do músculo esquelético, do miocárdio, do cérebro e dos rins devem ser preservados.

Obtêm-se fotografias e um inventário ósseo radiológico de todo RN com características dismórficas. Deve-se realizar uma necropsia completa, caso seja permitido. As informações sobre a manipulação adequada do tecido devem ser obtidas de um dos centros regionais (veja VIII).

I. **CENTROS REGIONAIS DE INFORMAÇÕES.** Os problemas metabólicos no recém-nascido são complicados e exigem diagnóstico e tratamento sofisticados. Existem centros regionais para auxílio com esses problemas. Podem-se obter mais informações sobre os centros regionais nos seguintes endereços da Internet:

http://www.meadjohnson.com/app/iwp/HCP/Content2.do?dm=mj&id=/HCP_Home/Product_Information/Product_Descriptions

http://www.geneclinics.org.

X. **TRIAGEM NEONATAL ROTINEIRA.** Nos Estados Unidos, cada estado estabelece seu próprio programa de triagem neonatal. Avanços recentes permitiram a aplicação da espectrometria de massa em tandem (MS/MS) à amostra de triagem neonatal. Essa técnica está sendo utilizada em diversos estados para realizar a triagem de muitos EIM tratáveis. A triagem neonatal rotineira sempre inclui a fenilcetonúria e o hipotireoidismo congênito, quase sempre inclui a DUXB, a galactosemia e a anemia falciforme, e muito freqüentemente inclui a hiperplasia supra-renal congênita e a deficiência de biotinidase. Informações sobre achados anormais na triagem neonatal, possíveis distúrbios representados por cada anormalidade e informações básicas sobre cada distúrbio podem ser encontradas no artigo por James e Levy citado nas Leituras Sugeridas. Informações muito úteis para o acompanhamento da triagem neonatal ("ACT Sheets") e para a confirmação de um distúrbio identificado pela triagem neonatal ("Algorithms") estão disponíveis no portal do American College of Medical Genetics na Internet: www.acmg.net/resources/policies/ACT/condition-analyte-links.htm.

ituras Sugeridas

hrman ER, Kliegman R, Jensen H, et al. eds. Metabolic diseases. *Nelson textbook of pediatrics*, 16th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.

owning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, et al. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:115.

rton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: A guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102:e69.

akrapani A, Cleary MA, Wraight JE. Detection of inborn errors of metabolism in the newborn. *Arch Dis Child Neonatal Ed* 2001; 84:205.

ns GM, Packman S. Diagnosing inborn errors of metabolism in the newborn: Clinical features. *NeoReviews* 2001; 2:183.

ns GM, Packman S. Diagnosing inborn errors of metabolism in the newborn: Laboratory investigations. *NeoReviews* 2001; 2:192.

nes PM, Levy HL. The clinical aspects of newborn screening: Importance of newborn screening follow-up. *MRDD Res Rev* 2006; 12:246–254.

onard JV, Morris AAM. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet* 2000; 356:583.

Scaglia F, Longo N. Primary and secondary alterations of neonatal carnitine metabolism. *Semin Perinatol* 1999; 23:152.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, Vols. I–IV. New York: McGraw-Hill, 2001.

Sue CM, Hirano M, DiMauro S, et al. Neonatal presentations of mitochondrial metabolic disorders. *Semin Perinatol* 1999; 23:113.

Summar M, Tuchman M. Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138:S6.

The Urea Cycle Disorders Conference Group. Consensus statement from a conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138:S1.

Zinn AB. Inborn errors of metabolism. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal-perinatal medicine*, 6th ed. St. Louis: Mosby, 1997.

DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL

Elizabeth T. Rosolowsky e Norman P. Spack

30

I. DEFINIÇÃO E NOMENCLATURA. O termo *distúrbios do desenvolvimento sexual* (DDS) é preferível a termos mais antigos como *genitália ambígua, pseudo-hermafroditismo* e *intersexo* para descrever o desenvolvimento atípico do sexo genético, gonadal e fenotípico (veja o Quadro 30.1). O recém-nascido a termo do sexo masculino normal tem um falo com comprimento mínimo de 2,5 cm, medido esticado do ramo púbico até a ponta da glande (veja a Fig. 30.1). Os testículos costumam migrar para a bolsa escrotal durante as últimas 6 semanas de gestação. O recém-nascido a termo do sexo feminino normal tem um clitóris com comprimento < 1 cm.

A. Exemplos de DDS que se apresentam no período neonatal incluem neonatos com o seguinte:

1. Falo com testículos impalpáveis bilateralmente.
2. Criptorquidia unilateral e hipospadia.
3. Hipospadia penoescrotal ou perineoescrotal, com ou sem microfalo, ainda que os testículos tenham descido.
4. Discordância entre a genitália externa e o cariótipo pré-natal.
5. Genitália aparentemente feminina com clitóris aumentado ou hérnia inguinal.
6. Ambigüidade genital franca como extrofia cloacal.
7. Assimetria das pregas labioescrotais, com ou sem criptorquidia.

A anatomia genital interna, o cariótipo e o sexo de criação não podem ser determinados a partir do aspecto da genitália externa do recém-nascido; uma avaliação minuciosa é essencial. A avaliação deve ser célere em virtude de distúrbios como a hiperplasia supra-renal congênita (HSRC) perdedora de sal, que pode ameaçar a vida nas primeiras 2 a 4 semanas de vida.

II. ATRIBUIÇÃO DO SEXO DE CRIAÇÃO. A rapidez na definição do sexo de criação é essencial para a paz de espírito dos pais, mas deve ser ponderada contra a extração prematura de conclusões acerca do sexo. A maioria das causas é esclarecida em 2 a 4 dias, porém alguns casos demoram 1 a 2 semanas ou mais. A atribuição do sexo depende da anatomia, da endocrinologia funcional pré-natal e pós-natal e do potencial de função sexual e fertilidade, que podem ser independentes do sexo cromossômico. Até que o sexo seja atribuído, nomes ou referências específicos de um sexo devem ser omitidos. Declarações impróprias podem ter conseqüências psicossociais profundas para as famílias. Depois que a genitália do recém-nascido é examinada na presença deles, os pais devem ser informados sobre o processo de diferenciação genital; que os órgãos genitais do seu filho se formaram de maneira incompleta ou variável; e que exames adicionais esclarecerão o problema e fornecerão as informações necessárias para permitir a atribuição do sexo. Se terapia hormonal for necessária no futuro, os pais devem ser informados de que a terapia ajudará a criança a ter uma vida tão normal quanto possível. As opções de cirurgia na genitália interna e/ou externa devem ser discutidas no contexto de uma abordagem em equipe, que engloba um pediatra/neonatologista, endocrinologista pediátrico, cirurgião pediátrico e/ou urologista pediátrico, geneticista e psicólogo treinado em abordar os DDS. Não convém dar garantias acerca da fertilidade.

III. DESENVOLVIMENTO SEXUAL NORMAL. O processo de diferenciação gonadal e genital é descrito na Fig. 30.2. A determinação sexual prossegue em estágios. Na fertilização, o **sexo genético** é definido. Sob a influência de genes específicos como o SRY (que codifica o fator determinante dos testículos) localizado no braço curto do cromossomo Y, o **sexo gonadal** é definido na sétima semana de gestação. Genes específicos determinantes dos ovários também foram identificados. Os meninos 46,XX e as meninas 46,XY resultam de permuta X-Y aberrante durante a meiose paterna.

Os testículos secretam dois hormônios cruciais para a formação genital: o hormônio antimülleriano (AMH) pelas células de Sertoli, que induz regressão dos ductos de Müller (os quais de outro modo se tornariam o útero, as tubas de Falópio e a parte superior da vagina), e a testosterona pelas células de Leydig, que promove o desenvolvimento dos ductos de Wolff (em ductos deferentes, vesículas seminais e epidídimos). A regressão dos ductos de Müller e o desenvolvimento dos ductos de Wolff exigem altas concentrações **locais** de AMH e testosterona, respectivamente. A ausência de desenvolvimento do testículo em um lado pode resultar em conservação ipsilateral das estruturas müllerianas e regressão das estruturas wolffianas. A enzima 5α-redutase, em alta concentração na pele genital, converte a testosterona em diidrotestosterona (DHT), que é responsável pela masculinização do tubérculo genital e pregas labioescrotais para formar o pênis e a bolsa escrotal, respectivamente. A formação dos órgãos genitais internos e externos masculinos normais exige que os tecidos-alvo contenham receptores androgênicos funcionantes.

QUADRO 30.1 Nomenclatura Revista Proposta

Prévia	Proposta
Intersexo	DDS
Pseudo-hermafrodita masculino	DDS 46,XY
Subvirilização de menino XY	"
Submasculinização de menino XY	"
Pseudo-hermafrodita feminino	DDS 46,XX
Hipervirilização de menina XX	"
Masculinização de menina XX	"
Hermafrodita verdadeiro	DDS ovotesticular
Inversão sexual XX ou de menino XX	DDS testicular 46,XX
Inversão sexual XY	Disgenesia gonadal completa 46,XY

DDS = distúrbios do desenvolvimento sexual.
De Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. LWPES Consensus Group, ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006;91(7):554–563.

A evolução temporal da diferenciação sexual fetal é delineada na Fig. 30.3 e no Quadro 30.2. O **sexo fenotípico** é estabelecido no final do primeiro trimestre. Se uma menina for exposta a androgênios em excesso durante o primeiro trimestre, seu clitóris e suas pregas labioescrotais se virilizarão e poderão parecer indistinguíveis de um falo e bolsa escrotal masculinos normais, embora a última esteja vazia. A exposição à testosterona durante o segundo e terceiro trimestres leva a aumento do clitóris e escurecimento e enrugamento das pregas labioescrotais, mas não a fusão labial. A síntese de testosterona durante o primeiro trimestre no feto masculino é estimulada principalmente pela gonadotropina coriônica humana (hCG) placentária devido à sua ação semelhante ao LH. No segundo e terceiro trimestres, o crescimento fálico masculino e a maturação escrotal

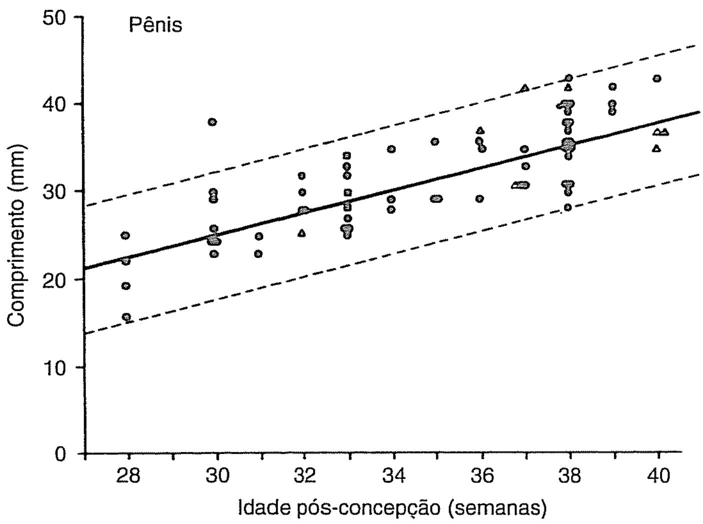


Fig. 30.1 Comprimento do falo esticado de bebês prematuros e a termo normais (círculos cheios), mostrando linhas da média ± 2 desvios-padrão. O coeficiente de correlação é 0,80. Estão superpostos os dados de dois neonatos pequenos para a idade gestacional (triângulos vazados), sete neonatos grandes para a idade gestacional (triângulos cheios) e quatro gêmeos (quadrados cheios), todos os quais estão dentro da faixa normal. (De Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr* 1975;86:395.)

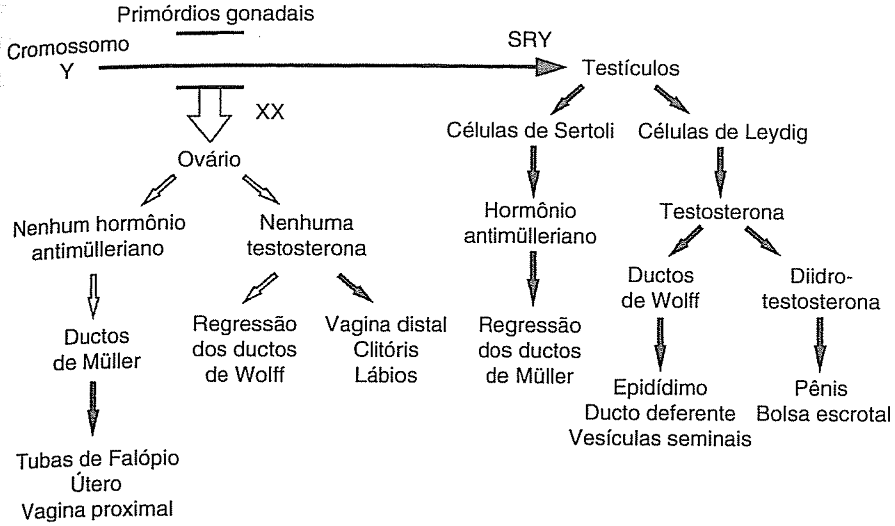


Fig. 30.2 O processo de diferenciação gonadal, interna e genital. (De Holm IA. Ambiguous genitalia in the newborn. In: Emans SJ, Laufer M, and Goldstein D, eds. *Pediatric and adolescent gynecology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998:53.)

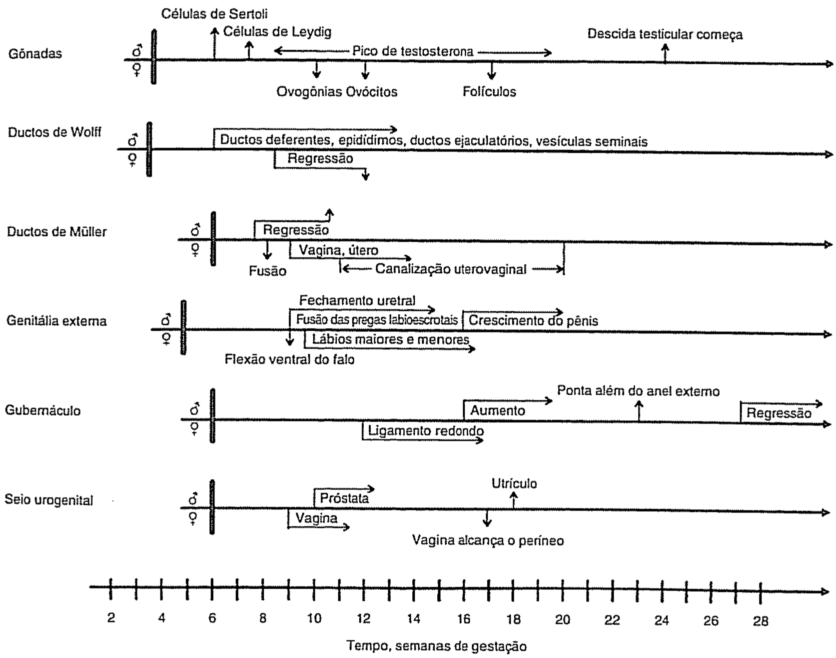


Fig. 30.3 Evolução temporal de cinco aspectos da diferenciação sexual. (De White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21(3):245-291. Adaptado de Barthold JS, Gonzalez R. Intersex states. In: Gonzalez ET, Bauer SB, eds. *Pediatric urology practice.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999;547-578.)

QUADRO 30-2 Progressão Temporal do Desenvolvimento Sexual

Dias após concepção	Eventos do desenvolvimento sexual
19	Células germinativas primordiais migram para a crista genital
40	Crista genital forma uma gônada indiferenciada
44	Ductos de Müller aparecem; testículos se desenvolvem
62	Inibidor mülleriano (dos testículos) torna-se ativo
71	Síntese de testosterona começa (induzida pela gonadotropina coriônica placentária)
72	Fusão das tumefações labioescrotais
73	Fechamento da rafe mediana
74	Fechamento do sulco uretral
77	Regressão dos ductos de Müller é concluída

dependem dos androgênios testiculares estimulados por gonadotropinas oriundas da hipófise fetal. O hormônio do crescimento endógeno também contribui para o crescimento do pênis. Altas concentrações intra-uterinas de testosterona podem influenciar o cérebro em termos do comportamento subseqüente e da formação da **identidade sexual.**

IV. AVALIAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO SUSPEITO DE DDS NO BERÇÁRIO

A. Anamnese

1. **História familiar** de hipospadia, HSRC, criptorquidia, infertilidade, consangüinidade ou síndromes genéticas.
2. **Exposição materna a drogas** na gestação como androgênios sintéticos (p. ex., Danazol), medicamentos anticonvulsivantes (p. ex., fenitoína, trimetadiona), antiandrogênios (p. ex., finasterida, espironolactona), estrogênios ou progestinas.
3. **Virilização materna** na gestação (hiperplasia supra-renal materna; tumor ovariano ou supra-renal virilizante; deficiência de aromatase fetal).
4. **Mortes neonatais.** Morte por vômitos/desidratação de um irmão do sexo masculino no início da lactância, possivelmente por HSRC não diagnosticada. As manifestações genitais de HSRC por deficiência de 21-hidroxilase são sutis no menino.
5. **Insuficiência placentária.** A hCG inicia a síntese de testosterona nos testículos fetais durante o primeiro trimestre.

B. Exame físico

1. O examinador deve registrar o comprimento do falo esticado, a largura e o ingurgitamento dos corpos penianos, a presença de curvatura ventral do pênis, a posição do óstio uretral, a presença de uma abertura vaginal e a pigmentação e simetria da bolsa escrotal ou das pregas labioescrotais. A fusão posterior das pregas labioescrotais é definida como um aumento da "relação anogenital", que é determinada medindo-se a distância entre o ânus e o frênulo dos lábios menores dividida pela distância entre o ânus e a base do clitóris. Uma relação anogenital $> 0{,}5$ indica exposição intra-uterina precoce a androgênios.
2. O tamanho, a posição e a descida das gônadas devem ser registrados cuidadosamente. Uma gônada abaixo do ligamento inguinal geralmente é um testículo, mas um ovoteste e o útero podem apresentar-se como uma hérnia. Ambigüidade genital com clitoromegalia ou um falo aparentemente bem formado e uma bolsa escrotal vazia devem suscitar imediata suspeita de que o recém-nascido seja uma menina virilizada por HSRC.
3. Exame retal bimanual pode revelar estruturas müllerianas, p. ex., um colo uterino ou útero palpável na linha média.
4. Anomalias associadas: características dismórficas sugerem um distúrbio mais generalizado. A síndrome de Denys-Drash (tumor de Wilms e nefropatia) e a síndrome WAGR (tumor de **W**ilms, **A**niridia, anomalias **G**eniturinárias e **R**etardo mental) podem afetar neonatos 46,XY e 46,XX e decorrem de mutações do gene WT1 em 11p13. Outras síndromes associadas a ambigüidade genital incluem as síndromes de Smith-Lemli-Opitz, Robinow e Goldenhar e a trissomia do 13.
5. A circuncisão está contra-indicada até que se tome uma decisão acerca da necessidade de reconstrução cirúrgica.

C. Exames de diagnóstico

1. Os **exames laboratoriais** são ajustados ao diagnóstico diferencial, porém exames como eletrólitos séricos, uréia e creatinina, 17-hidroxiprogesterona, atividade de renina plasmática, testosterona, gona-

dotropinas e AMH são solicitados ou considerados. Pode-se realizar **análise cromossômica** no sangue periférico por meio de técnicas convencionais dentro de 72 horas e mais rapidamente através de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH). Um cariótipo convencional pode revelar 46,XX, mas partes do cromossomo Y contendo o gene SRY podem ter sido translocadas para um cromossomo X. As técnicas FISH podem ser necessárias para localizar ou confirmar o material de Y.

2. A **ultra-sonografia pélvica,** especialmente quando a bexiga está cheia, determina a presença de um útero. Os testículos são visualizados em muitos casos, assim como os ovários. A ressonância magnética (RM) pode ser necessária para localizar testículos intra-abdominais.
3. **Cistouretrografia (CUGM) ou genitografia.** Esses exames podem revelar uma vagina com colo uterino no seu ápice ou um utrículo (um remanescente do ducto de Müller).

V. **DDS 46,XX (MENINAS 46,XX VIRILIZADAS).** O recém-nascido possui estruturas müllerianas normalmente desenvolvidas e nenhuma estrutura wolffiana, mas exibe evidências de virilização da genitália externa.

A. A forma mais comum de ambigüidade genital é uma menina com HSRC por deficiência de 21-hidroxilase (21-OH na Fig. 30.4) devida a mutações no gene CYP21. Pode ocorrer virilização em outras síndromes adrenogenitais: deficiência de 11β-hidroxilase (11-OH ou CYP11B1) ou deficiência de 3β-hidroxiesteróide-desidrogenase (3β-HSD ou HSD3B2). A deficiência de CYP11B1 também apresenta-se com hipertensão, enquanto as deficiências de CYP21 e de HSD3B2 podem evoluir para choque hipovolêmico se o diagnóstico for tardio.

1. Os programas de triagem neonatal estaduais podem pesquisar a deficiência de CYP21. As medições de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em manchas sanguíneas no papel-filtro são idealmente realizadas entre 48 e 72 horas de idade pós-natal. Um teste anormal é assinalado quando os níveis de 17-OHP ultrapassam **50 ng/mL (5.000 ng/dL)** 24 horas após o nascimento em neonatos a termo afetados. Os valores normais devem ser determinados para cada programa individualizado, porque dependem da espessura do papel-filtro e do radioimunoensaio utilizado. Em 90% dos recém-nascidos com síndrome adrenogenital, a 17-OHP estará elevada. Os programas de triagem neonatal mundiais da 17-OHP mostram incidência de 1:15.000 nascidos; a incidência varia sobremodo por país. Os perdedores de sal são mais numerosos que as virilizações simples na proporção de 3:1. A proporção entre os sexos masculino: feminino é de 1:1. É difícil definir o diagnóstico de deficiência de CYP21 em meninos com base apenas no fenótipo, mas hiperpigmentação da bolsa escrotal é um indício. Resultados falso-positivos ocorrem em neonatos enfermos, prematuros e de baixo peso ao nascer. A obtenção rápida dos resultados é crucial para prevenir crises de perda de sal. Resultados anormais devem ser confirmados por medições séricas de 17-OHP no segundo ou terceiro dia de vida. As medições da atividade de renina plasmática e aldosterona também ajudam a diferenciar entre as formas perdedora de sal e virilizante simples. Os eletrólitos séricos devem ser monitorados no mínimo a cada dois dias até que a perda de sal seja esclarecida. Os níveis de 11-desoxicorticosterona estão elevados e a hipertensão arterial, presente em recém-nascidos com deficiência de CYP11B1. Um neonato do sexo feminino virilizado por deficiência de HSD3B2 não deve apresentar 17-OHP elevada na triagem neonatal.
2. As meninas virilizadas suspeitas de deficiência de 21-hidroxilase devem começar a receber hidrocortisona, 20 mg/m^2/dia, dividida em doses 8/8 h, após a coleta dos exames laboratoriais mencionados no texto precedente. Em geral, as crises de perda de sal não ocorrem antes do 14.º dia de vida (às vezes até 1 mês) e podem ocorrer em recém-nascidos afetados cuja virilização não é acentuada. O peso, o balanço hídrico e os eletrólitos devem ser monitorados estreitamente, com coletas de sangue no mínimo a cada 2 dias para detectar hiponatremia ou hipercalemia durante as primeiras semanas de vida. Se houver perda de sal, deve-se repô-la com solução salina a 0,9% mais glicose intravenosa. Depois que o recém-nascido estiver estabilizado, deve-se acrescentar 2 a 3 g de NaCl/dia, dividido em doses 6/6 h, ao esquema. Deve-se administrar acetato de fludrocortisona (Florinef), 0,05 a 0,2 mg/dia, para reposição de mineralocorticóide.
3. Em menina 46,XX virilizada suspeita de ter uma forma de HSRC, que tenha níveis de 17-OHP duvidosos, um teste de estimulação com ACTH (Cortrosyn) pode ser necessário para demonstrar o defeito enzimático supra-renal (Fig. 30.4).

B. Deficiência de aromatase placentária. A marca desse distúrbio é que a mãe e o bebê são virilizados devido à incapacidade de converter androgênios em estrogênios.

C. **Distúrbios hiperandrogênicos maternos.** HSRC ou tumores virilizantes da supra-renal ou do ovário.

VI. **DDS 46,XY (MENINOS 46,XY SUBVIRILIZADOS).** Mesmo se os cromossomos contiverem material de Y, os pais não devem ser apressadamente informados de que a criança deva ser criada como menino. Ademais, apenas 50% das crianças 46,XY com DDS receberão um diagnóstico definitivo.

A. **Distúrbios ambientais.** Ingestão materna de drogas (finasterida, fenitoína, espironolactona).

B. **Distúrbios hereditários.** Em geral, pelo menos uma gônada é palpável e não há estruturas müllerianas devido ao AMH secretado pelos testículos.

1. Resistência parcial ou total dos órgãos-alvo à testosterona levando à síndrome de insensibilidade parcial aos androgênios (SIPA) ou síndrome de insensibilidade total aos androgênios (SITA) (mutações recessivas ligadas ao X do gene dos receptores androgênicos).

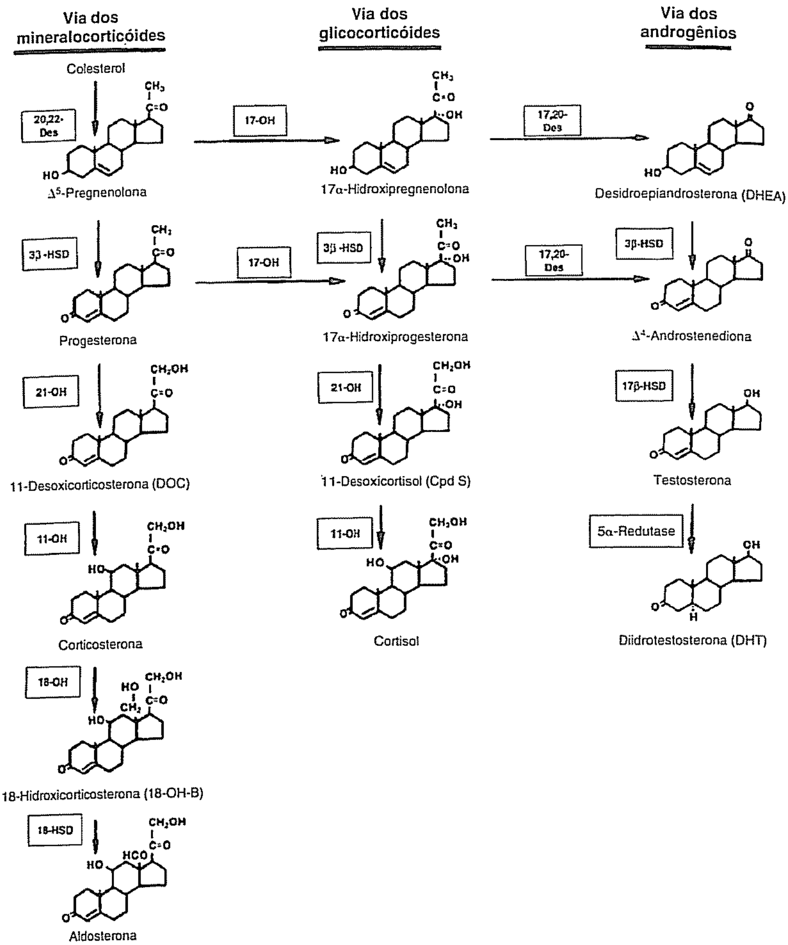


Fig. 30.4 Vias de biossíntese de esteróides. (De Esoterix, 4301 Lost Hills Road, Calabasas Hills, CA 91301.)

2. Defeitos enzimáticos na síntese de testosterona: deficiências de 17β-hidroxiesteróide-desidrogenase tipo 3 também conhecida como 17-cetoesteróide-redutase (17β-HSD na Fig. 30.4 ou HSD17B3). 3β-hidroxiesteróide-desidrogenase (3β-HSD ou HSD3B2), 17α-hidroxilase/17,20-liase (17-OH ou CYP17) e 17,20-liase isolada (17,20 Des na Fig. 30.4).
3. Defeitos no metabolismo de testosterona (deficiência de 5α-redutase tipo 2 ou SRD5A2). Embora geralmente incomuns, a República Dominicana e o Oriente Médio possuem prevalência mais alta.

C. **Avaliação laboratorial.** A medição dos eletrólitos séricos pode revelar hipercalemia e hiponatremia na deficiência de HSD3B2 ou hipocalemia na deficiência de CYP17. O restante da avaliação laboratorial procura determinar se a causa da subvirilização origina-se de um defeito na síntese, no metabolismo ou na ação da testosterona.

1. Obtenha amostras sanguíneas para medição dos eletrólitos, hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), testosterona, DHT, AMH, 17-hidroxiprogesterona, androstenediona e desidroepiandrosterona (DHEA). A medição de 17-OH-pregnenolona, 11-desoxicorticosterona e atividade de renina plasmática ajuda a definir o tipo de deficiência enzimática. Se os resultados desses exames citados não levarem ao diagnóstico, administra-se hCG, 500 UI por via intramuscular em dias alternados por um total de três doses. Esse teste de estimulação deve ocorrer preferencialmente nos primeiros 2 a 3 meses de vida, quando o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas está ativo. As medições das concentrações de DHEA, androstenediona, testosterona e DHT são repetidas 24 horas após a dose final. A incapacidade de aumentar o nível de testosterona em resposta à hCG é típica de um defeito na biossíntese de

testosterona, insensibilidade do receptor de LH ou perda gestacional de tecido testicular ("testículos desaparecidos"). Elevação da relação testosterona/DHT (> 20:1) após estimulação com hCG sugere deficiência de 5α-redutase.

2. Um teste de estimulação com ACTH pode ser necessário para definir defeitos enzimáticos anteriores na síntese de testosterona, como as deficiências perdedora de sal (HSD3B2) ou conservadora de sal (CYP17), que também produzem insuficiência de cortisol e HSRC (Fig. 30.4).
3. Se os exames laboratoriais iniciais mostrarem altos níveis de testosterona que não aumentam quando a hCG é fornecida e as relações testosterona:androstenediona e testosterona:DHT forem normais, o recém-nascido provavelmente tem SIPA. Essa possibilidade pode ser mais bem avaliada pela administração mensal de 25 a 50 mg de testosterona depot intramuscular durante 3 meses. A ausência de aumento do comprimento do falo esticado em 2,0 ± 0,6 cm fortalece a suspeita de SIPA. No passado, atribuía-se o sexo feminino aos lactentes com SIPA e realizava-se gonadectomia e genitoplastia feminilizante. Essa conduta tornou-se controversa. Se um testículo for conservado, esses pacientes virilizam-se em grau variável durante a puberdade, mas apresentarão ginecomastia e não alcançarão um tamanho normal de falo adulto por conta própria. Porém, é impossível predizer até que ponto um lactente com SIPA responderá à testosterona exógena.

Os recém-nascidos com a forma **total** de resistência aos androgênios exibem genitália feminina de aspecto normal e ausência das estruturas müllerianas e wolffianas. Podem ser identificados por um cariótipo 46,XY anteparto (amniocentese) ou pela presença de hérnia inguinal aparente que se revela ser um testículo. Os recém-nascidos com SITA devem ser criados como meninas. Sua identidade sexual é invariavelmente feminina.

D. **Outras causas de microfalo** (< 2,5 cm em recém-nascido a termo) com ou sem criptorquidia incluem: distúrbios hipotálamo-hipofisários da produção fetal de gonadotropinas, como displasia septo-óptica ou síndrome de Kallmann. Os neonatos com pan-hipopituitarismo freqüentemente têm hipoglicemia neonatal e hiperbilirrubinemia direta. Dentre as muitas síndromes associadas a microfalo estão: associação CHARGE, Prader-Willi, Robinow, Klinefelter, Carpenter, Meckel-Gruber, Noonan, de Lange, trissomia do 21, Fanconi e hidantoína fetal. O tratamento com enantato de testosterona, 25 mg por via intramuscular uma vez por mês durante 3 meses, pode produzir aumento substancial do comprimento do pênis nesses pacientes.

E. **Criptorquidia bilateral.** A criptorquidia bilateral ao nascimento ocorre em 3:1.000 neonatos, a maioria dos quais é prematura. Com 1 mês de idade, os testículos continuam retidos em 1:1.000.

Tanto a ultra-sonografia quanto a RM podem revelar testículos inguinais ou abdominais, porém esta última é mais sensível para localizá-los. Se o tecido testicular não for encontrado, devem-se medir os níveis séricos de FSH, LH e testosterona. Esses hormônios sobem logo após o nascimento e permanecem elevados até aproximadamente 6 meses de idade nos meninos, portanto devem ser mensuráveis. Se os níveis de gonadotropinas e testosterona estiverem baixos, podem-se fornecer três doses de hCG, 500 UI por via intramuscular em dias alternados, e repetir a medição da testosterona sérica 24 horas após a última dose, a fim de determinar a presença e responsividade do tecido testicular. Gonadotropinas séricas elevadas e ausência de elevação da concentração basal de testosterona baixa sugerem testículos ausentes ou não-funcionantes. O AMH indetectável indica anorquia bilateral em vez de criptorquidia (veja texto subseqüente). Um urologista deve ser consultado e, se a cirurgia for indicada, a orquidopexia deve ser realizada até 1 ano de idade. Se os testículos abdominais não puderem ser deslocados para dentro da bolsa escrotal, devem ser removidos porque há um risco 3 a 10 vezes mais alto de câncer de células germinativas em testículos retidos.

A presença de qualquer um dos seguintes achados físicos também justifica avaliação para um distúrbio do desenvolvimento sexual.

1. Criptorquidia unilateral e hipospadia, especialmente a hipospadia proximal (p. ex., perineal e peniana).
2. Criptorquidia unilateral com microfalo.

A criptorquidia ocorre na ictiose congênita, anencefalia, defeitos do tubo neural e síndromes de Prader-Willi, Bardet-Biedl, Aarskog, Cockayne, Fanconi, Noonan, trissomia do 21 e Klinefelter.

VII. DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO GONADAL

A. **DDS ovotesticulares (hermafroditismo verdadeiro).** Menos de 10% são 46,XY; 50% são 46,XX; e o restante mostra mosaicismo (45,X/46,XY ou 46,XY/47,XXY) ou são quimeras de 46,XX/46,XY. Laparotomia, biopsia gonadal, ou ambas, podem ser necessárias para diagnosticar os raros DDS ovotesticulares. O diagnóstico baseia-se na histologia das gônadas, que, por definição, possuem tecido testicular e ovariano contendo folículos. A diferenciação das estruturas internas como elementos dos ductos de Wolff ou Müller depende da presença local de testosterona e AMH em cada lado do abdome. A genitália externa pode parecer normal ou mostrar fusão labioescrotal incompleta, pregas labioescrotais assimétricas e hipospadia. A atribuição do sexo deve basear-se nas genitálias externa e interna e no grau de exposição intra-uterina a androgênios. Um teste de estimulação com hCG que produza elevação da concentração sérica de testosterona confirma a presença de células de Leydig, enquanto um nível de AMH mensurável indica a presença de células de Sertoli. As gônadas disgenéticas que contêm cromossomo Y devem ser removidas. Caso se atribua o sexo masculino, as estruturas müllerianas devem ser removidas.

B. Disgenesia gonadal mista (DGM). A marca da DGM é a presença de testículo em um lado do corpo e uma gônada em fita ou testículo disgenético no outro lado. Esse distúrbio tem complemento cromossômico 45,X/46,XY. Com freqüência, o cromossomo Y é anormal, ou seu material pode ter sido translocado para um autossomo. A combinação de órgãos genitais externos assimétricos com um testículo palpável na prega labioescrotal é quase certamente DGM, porém o fenótipo varia de totalmente masculino a totalmente feminino. A gônada governa a diferenciação do ducto interno ipsilateral. Uma tuba de Falópio e útero freqüentemente estão presentes, e essas estruturas podem herniar-se para dentro de uma prega labioescrotal. A atribuição do sexo é arbitrária em virtude da intensa variabilidade fenotípica e hormonal. Dois terços dos pacientes são criados como meninas. Se o AMH for mensurável ou o teste de estimulação com hCG produzir elevação significativa da concentração sérica de testosterona indicativa de tecido testicular, o testículo deve ser pesquisado e removido se o sexo feminino for atribuído, ou deslocado à bolsa escrotal para observação estreita se o sexo masculino for atribuído. Uma neoplasia gonadal (gonadoblastoma) surge nos primeiros 20 anos de vida em até 20% dessas crianças. Portanto, as gônadas em fita e disgenéticas devem ser removidas na lactância. A DGM é um tipo de distúrbio com disgenesia gonadal, e a síndrome de Turner (45,XO ou 45,X/46,XX) é o exemplo clássico de ausência de diferenciação gonadal completa. As crianças com DGM podem ter manifestações da síndrome de Turner: pescoço alado, linfedema, baixa estatura e defeitos cardíacos eventuais, especificamente coarctação da aorta. Elas devem ser consideradas candidatas precoces ao tratamento com hormônio do crescimento.

C. Disgenesia gonadal "completa" (DGC) 46,XX ou 46,XY. A DGC 46,XY também foi denominada *inversão sexual completa*. A maioria não tem ambigüidade genital ao nascimento; de fato, essas crianças parecem ser meninas. Os bebês com disgenesia gonadal 46,XY não se masculinizam, devido a diferenciação testicular incompleta em decorrência de funcionamento anormal do gene SRY ou de fatores de transcrição que regulam a atividade do gene. Gônadas em fita bilaterais estão presentes. A genitália externa geralmente parece ser feminina, mas pode haver clitoromegalia se células do hilo "gonadal" secretarem testosterona. Até 30% dos pacientes com disgenesia gonadal 46,XY podem desenvolver gonadoblastoma ou germinoma. Essas gônadas devem ser removidas na lactância. As estruturas internas são femininas devido à produção inadequada de AMH e testosterona pelas gônadas indiferenciadas. Os pacientes geralmente são criados como meninas e podem não ser diagnosticados até que deixam de entrar na puberdade e exibem gonadotropinas elevadas compatíveis com insuficiência gonadal. Se as gônadas forem preservadas, tais pacientes podem virilizar-se na puberdade. Os indivíduos com inversão sexual 46,XX parecem ser meninos fenotipicamente. À puberdade, assemelham-se a pacientes com a síndrome de Klinefelter (testículos pequenos, azoospermia, compleição eunucóide, ginecomastia) devido à deficiência de testosterona. Podem estar implicados perda do cromossomo Y durante o início da embriogênese, mosaicismo críptico com uma linhagem celular contendo Y ou translocação de material do cromossomo Y para o cromossomo X.

VIII. O Quadro 30.3 resume as causas, e as Figs. 30.5 e 30.6 descrevem uma abordagem para os pacientes com genitália ambígua.

USO DO AMH. O teste de estimulação com hCG pode ser incômodo e dispendioso e às vezes requer doses prolongadas para estimular um testículo refratário. O AMH é produzido de maneira sexualmente dimórfica. A partir do nascimento, o AMH das células de Sertoli sobe até um pico de 115 ng/mL aos 6 meses e declina durante a adolescência até o nível adulto de 4 ng/mL; em contrapartida, as células da granulosa do ovário não produzem quantidades significativas de AMH até a puberdade, quando os níveis também alcançam aproximadamente 4 ng/mL.

A medição do AMH por ensaio de imunoabsorção ligada a enzima (ELISA) pode distinguir entre tecido testicular ausente e presente. O AMH na faixa normal ou detectável tem valor preditivo positivo de 100% de que tecido testicular está presente; o valor preditivo negativo para anorquia é de 94% se o AMH for indetectável.

IX. QUESTÕES DA ATRIBUIÇÃO DO SEXO. No passado, um critério importante para a atribuição do sexo masculino era um tamanho do falo adequado para a função sexual. Essa questão atualmente é controversa. Os neonatos 46,XY que nasciam com pouco ou nenhum tecido peniano geralmente recebiam a atribuição do sexo feminino e eram submetidos a feminilização cirúrgica e hormonal por meio de genitoplastia no início da vida e tratamento com estrogênio na puberdade. Contudo, a decisão de atribuir o sexo é complicada por evidências de que o ambiente hormonal pré-natal pode influenciar a formação da identidade sexual e o comportamento relacionado com o sexo. Durante o segundo trimestre, o testículo fetal normal produz níveis de testosterona comparáveis aos de um homem adulto. O neonato 46,XY que nasce com tecido peniano mínimo, que não é resistente a androgênios e que foi exposto a concentrações intra-uterinas de testosterona normais, pode manter uma identidade masculina a despeito do sexo atribuído. Para aumentar a controvérsia, surgiram novas técnicas, como a injeção intracitoplasmática de espermatozóides (IICE), que possibilitam a fertilização sem penetração ou ejaculação.

De modo semelhante, a questão da atribuição do sexo a recém-nascidos 46,XX mais intensamente virilizados com HSRC que apresentam pregas labioescrotais totalmente fundidas e uretra fálica também é controversa. Uma opinião minoritária recomenda atribuição do sexo masculino e gonadectomia, desse modo eliminando a necessidade de genitoplastia feminilizante. Não obstante, a maioria dos geneticistas e endocrinologistas continua a recomendar a atribuição do sexo feminino para preservar a fertilidade.

Se e quando realizar cirurgia genital, particularmente redução do clitóris em meninas virilizadas, também são motivo de controvérsia. Embora alguns adultos com DDS encarem sua cirurgia genital como mutilação, a

QUADRO 30.3 **Causas de Desenvolvimento Genital Ambíguo (Intersexo)**

Distúrbio	Fenótipo: Genitália externa	Fenótipo: Gônadas	Cariótipo
Distúrbios da diferenciação gonadal			
Hermafroditismo verdadeiro	Ambígua	Tecidos ovariano e testicular	46,XX; 46,XY; 46,XX/46,XY quimera ou mosaico
Disgenesia gonadal "pura"	Feminina	Gônadas em fita ou ovários hipoplásicos	46,XX
	Feminina ou ambígua	Testículos disgenéticos ou testículo disgenético e gônada em fita	46, XY
Disgenesia gonadal mista	Ambígua	Gônada em fita e testículo disgenético	45,X/46,XY; 46,XYp-
Pseudo-hermafroditismo feminino (masculinização da menina genética)			
Hiperplasia supra-renal congênita			
Deficiência de 21α-hidroxilase	Ambígua	Ovários	46,XX
Deficiência de 11β-hidroxilase	Ambígua	Ovários	46,XX
Deficiência de 3β-OH-esteróide-desidrogenase	Ambígua	Ovários	46,XX
Progestogênios sintéticos transplacentários	Ambígua	Ovários	46,XX
Excesso de androgênios maternos	Ambígua	Ovários	46,XX
Pseudo-hermafroditismo masculino (masculinização incompleta do menino genético)			
Irresponsividade testicular ao HCG e LH (hipoplasia ou agenesia de células de Leydig)	Ambígua	Testículos	46,XY
Distúrbios da síntese de testosterona	Ambígua	Testículos	46,XY
Deficiência da enzima de clivagem de cadeia lateral			
Deficiência de 17α-hidroxilase			
Deficiência de 3β-OH-esteróide-desidrogenase			
Deficiência de 17-liase			
Deficiência de 17-cetoesteróide-redutase			

(*continua*)

QUADRO 30.3 *(Continuação)*

Distúrbio	Fenótipo: Genitália externa	Fenótipo: Gônadas	Cariótipo
Resistência dos órgãos-alvo à testosterona			
Feminilização testicular completa	Feminina	Testículos	46,XY
Feminilização testicular incompleta	Ambígua	Testículos	46,XY
Distúrbio do metabolismo de testosterona			
Deficiência de 5α-redutase	Ambígua	Testículos	46,XY
Síndrome dos testículos desaparecidos	Variável	Gônadas ausentes	46,XY
Ausência da substância inibidora mülleriana	Masculina	Testículos, útero, tubas de Falópio	46,XY

Fonte: De Wolfsdorf JI, Muglia L. Endocrine Disorders. In: Graef JW (Ed.). *Manual of Pediatric Therapeutics*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:381–413.
HCG = gonadotropina coriônica humana; LH = hormônio luteinizante.

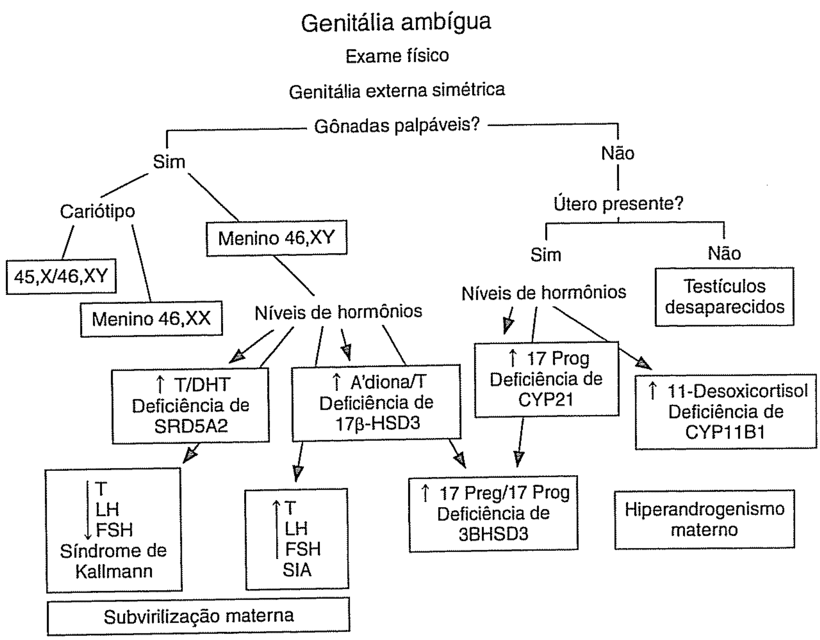
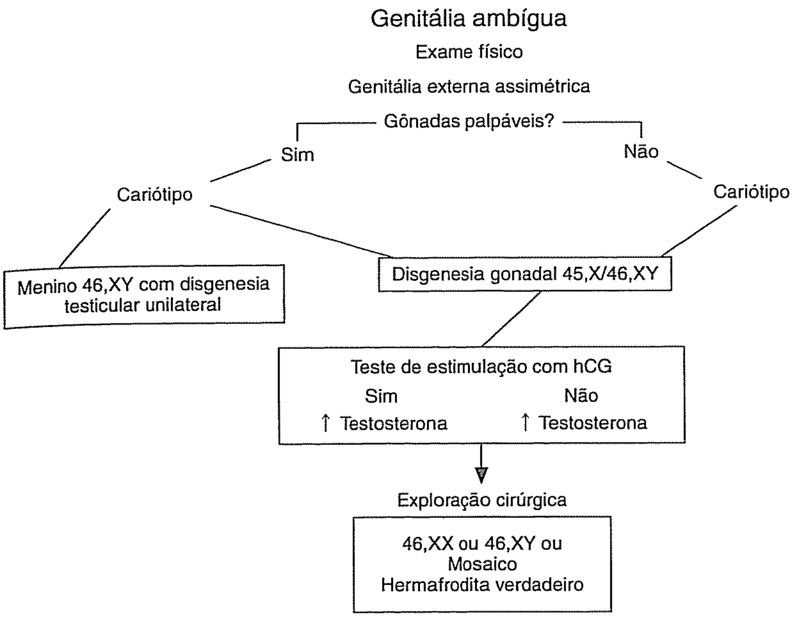


Fig. 30.5 Algoritmo para avaliação de ambigüidade genital simétrica. A'diona = androstenediona; SIA = síndrome de insensibilidade aos androgênios; DHT = diidrotestosterona; FSH = hormônio folículo-estimulante; LH = hormônio luteinizante; 17 Preg = 17-hidroxipregnenolona; 17 Prog = 17-hidroxiprogesterona; T = testosterona. (De Witchel SS, Lee PA. Ambiguous genitalia. In: Sperling MA, ed. *Pediatric endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996:31-49.)



ig. 30.6 Algoritmo para avaliação de ambigüidade genital assimétrica. (De Witchel SS, Lee PA. Ambiguous genitalia. ı: Sperling MA, ed. *Pediatric endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996:31-49.)

maioria dos pais prefere a cirurgia, de modo que os órgãos genitais da criança tenham aspecto mais compatível com o sexo de criação. Procedimentos cirúrgicos em estágio único que preservam o feixe neurovascular podem ser realizados na lactância e são muito melhores em comparação com as clitorectomias realizadas rotineiramente várias décadas atrás.

Os pais necessitam de explicações minuciosas sobre o estado da criança à medida que os dados laboratoriais e radiológicos se tornam disponíveis. Eles devem participar das tomadas de decisões com a equipe interdisciplinar, quando as opções de tratamento clínico e cirúrgico e perspectivas futuras do aspecto genital, identidade sexual, função sexual e fertilidade são avaliadas. Estudos isentos de vieses a longo prazo sobre a identidade sexual e a função sexual em indivíduos com diversas formas de DDS são necessários para fundamentar a difícil tarefa de atribuir o sexo apropriado.

.eituras Sugeridas

merican Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics* 2000; 106:138.

nhalt H; Neely E.K and Hintz R.L. Ambiguous genitalia. *Pediatr Rev* 1996; 17:213.

erenbaum SA. Effects of early androgens on sex-typed activities and interests in adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav* 1999; 35:102.

reighton SM, Minto CL, Steele SJ. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminising surgery for ambiguous genitalia done in childhood. *Lancet* 2001; 358:124.

iamond M, Sigmundson HK. Management of intersexuality: Guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:1046.

rummon-Borg M, Pagon RA, Bradley CM, et al. Nonfluorescent dicentric Y in males with hypospadias. *J Pediatr* 1988; 113:469.

ederman DD, Donahoe PK. Ambiguous genitalia—etiology, diagnosis and therapy. *Adv Endocrinol Metab* 1995; 6:91.

rumbach MM, Hughes IA, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Larsen, K, Melmed P, eds. *Williams textbook of endocrinology*, 10th ed. Chapter 22 by Copyright USA: Elsevier Science: 2003.

awkins JR. The SRY gene. *Trend Endocrinol Metab* 1993; 4:328.

awkins JR, Taylor A, Goodfellow PN, et al. Evidence for increased prevalence of SRY mutations in XY females with complete rather than partial gonadal dysgenesis. *Am J Hum Genet* 1992; 51:1979.

ughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. LWPES Consensus Group, ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91:554–563.

Lee PA. Fertility in cryptorchidism: Does treatment make a difference? *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22:479.
Lee MM. MIS/AMH in the assessment of cryptorchidism and intersex conditions. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211:91–98.
New MI. Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211:75–83.
Neri G. Syndromal (and nonsyndromal) forms of male pseudohermaphrodism. *Am J Med Genet* 1999; 89:201–9.
Page DC, Brown LG, de la Chapelle A. Exchange of terminal portions of X- and Y- chromosomal short arms in human XX males. *Nature* 1987; 328:437.
Pang S, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: Newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *Screening* 1993; 2:105.
Papadimitriou DT. Puberty in subjects with complete androgen insensitivity syndrome. *Horm Res* 2006; 65(3):126–131.
Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D, et al. The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development. *Nature* 1990; 346:194.
Reiner WG. Assignment of sex in neonates with ambiguous genitalia. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11:363.
Saenger P. Male pseudohermaphroditism. *Pediatr Ann* 1981; 10:15.
Savage MO, Lowe DG. Gonadal neoplasia and abnormal sexual differentiation. *Clin Endocrinol* 1990; 32:519.
Schnitzer JJ, Donahoe PK. Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:137.
Styne DM. The testes: Disorders of sexual differentiation and puberty. In: Sperling MA, ed. *Pediatric endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1996:424.
Therell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:15.
Vainio S, Heikkila M, Kispert A, et al. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature* 1999; 397:405.
Warne GL, Zajac JD. Disorders of sexual differentiation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:945.
Witchel SS, Lee PA. Ambiguous genitalia. In: Sperling MA, ed. *Pediatric endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996:32.

DISTÚRBIOS RENAIS

31

Melanie S. Kim e John T. Herrin

Os problemas renais no recém-nascido podem advir de anormalidades hereditárias específicas do desenvolvimento ou de eventos adquiridos no período pré-natal ou pós-natal. Por essa razão, a avaliação inclui uma revisão detalhada da anamnese (história familiar, história gestacional e eventos neonatais) e revisão das manifestações clínicas iniciais e dos achados laboratoriais relevantes. A avaliação requer conhecimento do processo do desenvolvimento e das diferenças na fisiologia renal no período neonatal em comparação com as idades subseqüentes.

I. EMBRIOGÊNESE E DESENVOLVIMENTO FUNCIONAL RENAIS

A. Embriologia

1. Três pares de sistemas renais desenvolvem-se a partir da crista nefrogênica do mesoderma.
2. Os primeiros dois sistemas, **pronefro** e **mesonefro**, têm função limitada no ser humano e são transitórios. Os túbulos e o ducto mesonéfricos formam os dúctulos eferentes do epidídimo, ductos deferentes, ductos ejaculatórios e vesículas seminais no homem. Nas mulheres, resultam no epoóforo e paroóforo.
3. O **metanefro** é o terceiro e último sistema excretor e aparece na quinta semana de gestação. Compõe-se de dois tipos celulares diferentes. Estes diferenciam-se no sistema **pelvicaliceal**, que está bem delineado na 13.ª ou 14.ª semana, e nos **néfrons**, que continuam a se formar até a 25.ª semana de gestação, chegando a um complemento final de 1 milhão de néfrons por rim. A urina é produzida a partir da 12.ª semana.
4. O desenvolvimento paralelo do trato urinário inferior ocorre com a abertura do ducto mesonéfrico para a alantóide e cloaca na idade gestacional de 5 semanas. Pouco depois, com 6 semanas, a prega urorretal se forma como um septo dividindo o trato gastrintestinal (GI) (compartimento posterior) do compartimento geniturinário (GU) anterior — o seio urogenital. Com 7 semanas, aberturas vésico-ureterais se formam, e a alantóide degenera em um cordão que se torna o úraco e a parte superior da bexiga, porém o trígono desenvolve-se a partir do remanescente do ducto de Wolff. O desenvolvimento do sistema mülleriano produz um cordão ureterovaginal, que em meninas se torna vestíbulo vaginal, vagina e colo uterino. Em meninos, a regressão do sistema mülleriano leva à uretra prostática.
5. A ruptura do desenvolvimento renal normal pode originar malformações, como agenesia, hipoplasia, ectopia e displasia renais e doença cística.

B. Desenvolvimento funcional.

Ao nascimento, o rim substitui a placenta como o principal órgão homeostático, mantendo o equilíbrio hidroeletrolítico e removendo os produtos residuais nocivos. Essa transição ocorre com alterações no fluxo sanguíneo renal (FSR), na taxa de filtração glomerular (TFG) e nas funções tubulares. O nível da função renal relaciona-se mais estreitamente com a idade pós-natal do que com a idade gestacional ao nascimento.

1. O **FSR** permanece baixo no feto, respondendo por apenas 2 a 3% do débito cardíaco. Ao nascimento, o FSR aumenta rapidamente para 15 a 18% do débito cardíaco devido a (i) redução da resistência vascular renal, que é proporcionalmente maior no rim em comparação com outros órgãos, (ii) aumento da pressão arterial sistêmica e (iii) aumento do fluxo sanguíneo cortical interno para o externo.
2. A **filtração glomerular** começa logo após a formação dos primeiros néfrons, e a TFG aumenta paralelamente ao crescimento corporal e renal (aproximadamente 1 mL/minuto/kg de peso corporal). Depois que todos os glomérulos estão formados na idade gestacional de 34 semanas, a TFG continua a aumentar até o nascimento em virtude de diminuições da resistência vascular renal. Após o nascimento, a TFG sobe rapidamente, dobrando com 2 semanas de idade e atingindo níveis adultos com 1 ano. A taxa de maturação da TFG não é alterada pelo nascimento prematuro e aumenta em resposta à carga de solutos. A TFG é menos bem auto-regulada no recém-nascido. É controlada pela manutenção da pressão capilar glomerular através do maior efeito vasoconstritor da angiotensina II na arteríola eferente do que na aferente, onde o efeito é atenuado por vasodilatação concomitante induzida por prostaglandinas.
3. **Função tubular**
   a. **Manejo de sódio (Na^+).** A capacidade de reabsorver Na^+ é desenvolvida com 24 semanas de gestação. Contudo, a reabsorção tubular de Na^+ é lenta até 34 semanas, e a excreção fracionada de sódio (EFNa; veja o Quadro 31.1) varia de 5 a 10%. Nos neonatos gravemente enfermos, as perdas

QUADRO 31.1 Equações e Fórmulas de Uso Comum

DpCr (mL/min/1,73 m²) = $K \times$ Comprimento (cm)/P_{Cr}

K = 0,34 em neonatos prematuros < 34 semanas e 0,44 em neonatos de 35 semanas até o termo

DpCr (mL/min/1,73 m²) = $U_{Cr} \times U_{vol} \times 1{,}73/P_{Cr} \times$ ASC

EFNa = $100 \times (U_{Na^+} + \times P_{Cr})/(P_{Na^+} + \times U_{Cr})$

RTP = $100 \times (1 - ((U_P \times P_{Cr})/(P_P \times U_{Cr})))$

$P_{osm} = 2 \times [Na^+]$ plasmático + [glicose]/18 + [Uréia]/5,6

Hiato aniônico plasmático = $[Na^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$

ASC = área de superfície corporal; DpCr = depuração de creatinina; EFNa = excreção fracionada de sódio; P_{Cr} = creatinina plasmática; P_{osm} = osmolaridade plasmática; P_{Na} = sódio plasmático; RTP = reabsorção tubular de fósforo; U_{Cr} = creatinina urinária; U_{vol} = volume urinário por minuto.

urinárias de Na^+ podem ser muito altas, e a EFNa alcança 15%. Os neonatos muito prematuros não conseguem conservar Na^+, mesmo quando o balanço de Na^+ é negativo. Por conseguinte, os bebês prematuros abaixo de 34 semanas de gestação que recebem fórmula ou leite materno sem suplementação de Na^+ podem apresentar hiponatremia. Após 34 semanas de gestação, a reabsorção de Na^+ torna-se mais eficiente, de modo que 99% do Na^+ filtrado é reabsorvido, resultando em EFNa < 1%. Os neonatos a termo conservam Na^+ quando estão em balanço de Na^+ negativo, mas, assim como os prematuros, também são limitados na sua capacidade de excretar uma carga de Na^+ em virtude de sua TFG baixa.

b. **Manejo de água.** O recém-nascido possui capacidade limitada de concentrar a urina devido à concentração reduzida de uréia dentro do interstício secundária à baixa ingestão de proteína e do crescimento anabólico. A resultante osmolalidade baixa do interstício reduz a reabsorção de água e a capacidade de concentração do rim neonatal. A osmolalidade urinária máxima é de 500 mOsm/L em neonatos prematuros e de 800 mOsm/L a termo. Embora isso não tenha maiores conseqüências em recém-nascidos que recebem quantidades apropriadas de água com alimentação hipotônica, a situação pode tornar-se clinicamente relevante nos neonatos que estão recebendo altas cargas osmóticas. Em contrapartida, os neonatos prematuros e a termo são capazes de diluir a urina, com osmolalidade urinária mínima de 25 a 35 mOsm/L. Contudo, a TFG baixa limita sua capacidade de lidar com cargas de água.

c. **Manejo de potássio (K^+).** A capacidade limitada de recém-nascidos prematuros de excretar grandes cargas de K^+ está relacionada com a diminuição da secreção tubular distal de K^+, uma conseqüência da menor sensibilidade à aldosterona, baixa atividade de Na^+–K^+-adenosina-trifosfatase (ATPase) e TFG reduzida.

d. O **manejo de ácido e bicarbonato** é limitado por um baixo limiar do bicarbonato sérico no túbulo proximal (14 a 16 mEq/L em neonatos prematuros, 18 a 21 mEq/L a termo), que aumenta à medida que ocorre maturação de Na^+–K^+-ATPase e do transportador de Na^+–H^+. Ademais, a produção de amônia no túbulo distal e a síntese de glutamina no túbulo proximal estão reduzidas. A taxa reduzida de excreção de fosfato limita a geração de ácido titulável, reduzindo ainda mais a capacidade de eliminar uma carga de ácido. Os recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer podem ter acidose metabólica leve durante a segunda à quarta semanas após o nascimento, o que pode exigir a administração de bicarbonato de sódio adicional caso o bebê não esteja crescendo.

e. O **manejo de cálcio e fósforo** no recém-nascido caracteriza-se por um padrão de maior retenção de fosfato associada ao crescimento. A ingestão e carga filtrada de fosfato, o paratormônio (PTH) e fatores do crescimento modulam o transporte de fosfato. O nível de fosfato mais alto e a maior taxa de reabsorção de fosfato não são explicados por uma TFG baixa ou irresponsividade tubular a fatores extra-renais (PTH, vitamina D). Mais provavelmente, há um mecanismo desenvolvimental que favorece a conservação renal de fosfato, em parte devido aos efeitos do hormônio do crescimento, bem como ao transportador de fosfato dependente de Na^+ relacionado com o crescimento, de modo que um balanço de fosfato positivo é mantido para o crescimento. A reabsorção tubular de fosfato (RTP) também é modificada pela idade gestacional, aumentando de 85% com 28 semanas para 93% com 34 semanas e 98% com 40 semanas.

Os níveis de cálcio no feto e no sangue do cordão umbilical são mais altos do que no recém-nascido. Os níveis de cálcio caem nas primeiras 24 horas, mas níveis baixos de PTH persistem. Esse hipoparatireoidismo relativo nos primeiros dias após o nascimento pode advir da resposta fisiológi-

ca à hipercalcemia no feto normal. Embora níveis plasmáticos de Ca^{2+} < 8 mg/dL sejam comuns em neonatos prematuros, geralmente são assintomáticos, porque o nível de cálcio ionizado costuma ser normal. Os fatores que favorecem a fração de Ca^{2+} ionizado normal incluem albumina sérica mais baixa e acidose metabólica relativa no recém-nascido.

A excreção urinária de cálcio é menor em neonatos prematuros e correlaciona-se com a idade gestacional. A termo, a excreção de cálcio aumenta e persiste até aproximadamente 12 meses de idade. A excreção urinária de cálcio em prematuros varia diretamente com a ingestão de Na^+, excreção urinária de Na^+ e inversamente com o Ca^{2+} plasmático. Estresse neonatal e intervenções como administração agressiva de líquido ou furosemida elevam a excreção de Ca^{2+}, agravando a tendência a hipocalcemia.

f. A contribuição da urina fetal para o volume de líquido amniótico é mínima (10 mL/hora) na primeira metade da gestação, mas aumenta significativamente até uma média de 50 mL/hora e torna-se uma contribuição essencial ao desenvolvimento pulmonar. Oligoidrâmnio e poliidrâmnio podem refletir disfunção do rim em desenvolvimento.

II. AVALIAÇÃO CLÍNICA DA FUNÇÃO RENAL.

A avaliação da função renal baseia-se na anamnese, no exame físico e em exames laboratoriais e radiológicos apropriados.

A. Anamnese

1. A **história pré-natal** inclui qualquer doença materna, uso de drogas ou exposição a teratógenos conhecidos e em potencial.

a. O uso materno de captopril ou indometacina reduz a pressão capilar glomerular e a TFG e esteve associado a insuficiência renal neonatal.

b. Oligoidrâmnio pode indicar redução da produção fetal de urina. Com freqüência está associado a agenesia renal, displasia renal, doença renal policística ou obstrução grave do sistema do trato urinário. Poliidrâmnio pode advir de disfunção tubular renal com incapacidade de concentrar a urina plenamente.

c. A elevação da α-fetoproteína no soro e líquido amniótico está associada à síndrome nefrótica congênita.

2. História familiar. O risco de doença renal é mais alto se houver história familiar de anomalias do trato urinário, doença renal policística, consangüinidade ou distúrbios tubulares renais hereditários. As doenças familiares podem ser reconhecidas *in utero* (síndrome nefrótica congênita, doença renal policística autossômica recessiva [DRPAR]), ao nascimento (anomalias renais, síndrome nefrótica congênita) ou permanecer assintomáticas até uma idade maior (doença renal policística autossômica dominante [DRPAD]).

3. História do parto e nascimento. Sofrimento fetal, asfixia perinatal ou choque devido a perda de volume pode acarretar lesão isquêmica ou anóxica, resultando em necrose tubular aguda.

4. Micção. Dezessete por cento dos recém-nascidos urinam na sala de parto, cerca de 90% nas primeiras 24 horas e 99% até 48 horas. A taxa de formação de urina varia de 0,5 a 5,0 mL/kg/hora em todas as idades gestacionais. A causa mais comum de retardo ou redução da produção de urina é a perfusão ina-

QUADRO 31.2 Massas Abdominais no Recém-nascido

Tipo de massa	Percentagem total
Renal	55
Hidronefrose	
Rim displásico multicístico	
Doença renal policística	
Nefroma mesoblástico	
Ectopia renal	
Trombose venosa renal	
Nefroblastomatose	
Tumor de Wilms	
Genital	15
Hidrometrocolpo	
Cisto de ovário	
Gastrintestinal	20

De Pinto E, Guignard JP. Renal masses in the neonate. *Biol Neonate* 1995;68:175–184.

QUADRO 31.3 Síndromes Congênitas com Componentes Renais

Distúrbios dismórficos, seqüências e associações	Manifestações gerais	Anormalidades renais
Seqüência de oligoidrâmnio (síndrome de Potter)	Fácies alterada, hipoplasia pulmonar, posição anormal dos membros e da cabeça	Agenesia renal, obstrução bilateral grave, displasia bilateral acentuada, doença renal policística autossômica recessiva
Síndrome Vater e Vacterl	Anomalias vertebrais, atresia anal, fístula traqueoesofágica, displasia radial, defeitos no coração e nos membros	Agenesia renal, displasia renal, ectopia renal
Associação MURCS e seqüência de Rokitansky	Falha dos ductos paramesonéfricos, hipoplasia/atresia vaginal e uterina, displasia dos somitos cervicotorácicos	Hipoplasia/agenesia renal, ectopia renal, ureteres duplos
Barriga em ameixa (*prune belly*)	Hipoplasia dos músculos abdominais, criptorquidia	Megaureteres, hidronefrose, rins displásicos, bexiga atônica
Espinha bífida	Meningomielocele	Bexiga neurogênica, refluxo vésico-ureteral, hidronefrose, ureter duplo, rim em ferradura
Seqüência de displasia caudal (síndrome de regressão caudal)	Hipoplasia sacral (e lombar), ruptura da medula espinhal distal	Bexiga neurogênica, refluxo vésico-ureteral, hidronefrose, agenesia renal
Atresia anal (ânus imperfurado alto)	Fístula retovaginal, retovesical ou retouretral ancorada à medula espinhal	Agenesia renal, displasia renal
Hemi-hipertrofia	Hemi-hipertrofia	Tumor de Wilms, hipospadia
Aniridia	Aniridia, criptorquidia	Tumor de Wilms
Síndrome de Drash	Genitália ambígua	Esclerose mesangial, tumor de Wilms
Orelhas pequenas e deformadas ou de implantação baixa		Agenesia/displasia renal
Distúrbios hereditários	**Manifestações gerais**	**Anormalidades renais**
Autossômicos recessivos		
Síndrome cérebro-hepatorrenal (síndrome de Zellweger)	Hepatomegalia, glaucoma, anomalias cerebrais, condrodistrofia	Cistos renais corticais
Síndrome de Jeune (distrofia torácica asfixiante)	Gradil torácico pequeno, costelas curtas, junções costocondrais anormais, hipoplasia pulmonar	Displasia tubular cística, glomerulosclerose, hidronefrose, rins em ferradura
Síndrome de Meckel-Gruber (disencefalia esplancnicocística)	Encefalocele, microcefalia, polidactilia, criptorquidia, anomalias cardíacas, doença hepática	Rins policísticos/displásicos
Síndrome de Johanson-Blizzard	Hipoplasia das asas do nariz, hipotireoidismo, surdez, ânus imperfurado, criptorquidia	Hidronefrose, caliectasia
Síndrome de Schinzel-Giedon	Membros curtos, fácies anormal, anormalidades ósseas, hipospadia	Hidronefrose, megaureter

(*continua*)

QUADRO 31.3 *(Continuação)*

Distúrbios hereditários	Manifestações gerais	Anormalidades renais
Síndrome de costelas curtas–polidactilia	Costelas curtas e horizontais, hipoplasia pulmonar, polissindactilia, defeitos ósseos e cardíacos, genitália ambígua	Cistos glomerulares e tubulares
Síndrome de Bardet-Biedl	Obesidade, pigmentação retiniana, polidactilia	Nefrite intersticial
Autossômicos dominantes		
Esclerose tuberosa	Lesões fibrosas-angiomatosas, máculas hipopigmentadas, calcificações intracranianas, crises epilépticas, lesões ósseas	Rins policísticos, angiomiolipoma renal
Síndrome de Melnick-Fraser (síndrome brânquio-otorrenal [BOR])	Depressões pré-auriculares, fendas branquiais, surdez	Displasia renal, ureteres duplicados
Síndrome das unhas-patelas (osteo-onicodisplasia hereditária)	Unhas hipoplásicas, patelas hipoplásicas ou ausentes, outras anomalias ósseas	Proteinúria, síndrome nefrótica
Síndrome de Townes	Anomalias dos polegares, orelhas e ânus	Diversas anormalidades renais
Ligados ao X		
Síndrome oculocerebrorrenal (síndrome de Lowe)	Cataratas, raquitismo, retardo mental	Síndrome de Fanconi
Síndrome oral-facial-digital (OFD), tipo I	Fendas orais, hipoplasia das asas do nariz, assimetria digital (ligada ao X, letal em meninos)	Microcistos renais

Anormalidades cromossômicas	Manifestações gerais	Anormalidades renais
Trissomia do 21 (síndrome de Down)	Fácies anormal, braquicefalia, cardiopatia congênita	Rim displásico cístico e outras anormalidades renais
Síndrome X0 (síndrome de Turner)	Baixa estatura, cardiopatia congênita, amenorréia	Rim em ferradura, duplicações e malrotações do sistema coletor urinário
Trissomia do 13 (síndrome de Patau)	Fácies anormal, fendas labial e palatina, cardiopatia congênita	Rins displásicos císticos e outras anomalias renais
Trissomia do 18 (síndrome de Edwards)	Fácies anormal, orelhas anormais, dedos superpostos, cardiopatia congênita	Rins displásicos císticos, rim em ferradura ou duplicação
Síndrome XXY, XXX (síndrome de triploidia)	Fácies anormal, defeitos cardíacos, hipospadia e criptorquidia em meninos, sindactilia	Diversas anormalidades renais
Trissomia parcial de 10q	Fácies anormal, microcefalia, anormalidades dos membros e do coração	Diversas anormalidades renais

dequada dos rins; contudo, retardo na micção pode advir de anormalidades renais intrínsecas ou obstrução do trato urinário.

B. Exame físico. Um exame cuidadoso detecta massas abdominais em 0,8% dos neonatos. A maioria dessas massas é de origem renal ou relaciona-se com o sistema GU. É importante considerar no diagnóstico diferencial se a massa é uni ou bilateral (veja o Quadro 31.2). Pode haver edema em recém-nascidos com síndrome nefrótica congênita, insuficiência renal ou sobrecarga hídrica. Defeitos da concentração ou defeitos tubulares com perda de sal podem suscitar desidratação.

Outras anomalias congênitas detectadas ao exame físico que estão associadas a anormalidades renais incluem orelhas de implantação baixa, genitália ambígua, atresia anal, defeito da parede abdominal, anomalias vertebrais, aniridia, meningomielocele ou medula espinhal ancorada, pneumotórax, hemi-hipertrofia, úraco persistente, hipospadia e criptorquidia (veja o Quadro 31.3). Pneumotórax espontâneo está associado a risco mais alto de anormalidades renais.

C. Avaliação laboratorial. As provas de função renal devem ser interpretadas à luz das idades gestacional e pós-natal (veja os Quadros 31.4 e 31.5).

1. O exame de urina reflete os estágios de desenvolvimento da fisiologia renal.
   a. **Densidade urinária.** Os neonatos a termo possuem capacidade de concentração limitada, com densidade máxima de 1,021 a 1,025.
   b. A **excreção de proteína** varia com a idade gestacional. É mais alta em neonatos prematuros e diminui progressivamente com a idade pós-natal. Em recém-nascidos a termo normal, a excreção urinária de proteína é mínima após a segunda semana de vida.
   c. **Glicosúria** está comumente presente em neonatos prematuros com < 34 semanas de gestação. A reabsorção tubular de glicose é < 93% nos recém-nascidos com menos de 34 semanas de gestação, em comparação com 99% naqueles nascidos após 34 semanas. As taxas de excreção de glicose são mais altas em neonatos com menos de 28 semanas de gestação.
   d. **Hematúria** é anormal e pode indicar lesão renal intrínseca ou advir de sangramento ou anormalidade da coagulação (veja III.G).
   e. O **exame do sedimento** geralmente demonstra múltiplas células epiteliais (que se acreditam serem células da mucosa uretral) nas primeiras 24 a 48 horas. Em recém-nascidos com asfixia, há aumento das células epiteliais, e hematúria microscópica transitória com leucócitos é comum. In-

QUADRO 31.4 Valores Urinários e Renais Normais em Recém-nascidos a Termo e Pré-termo

	Neonatos pré-termo < 34 semanas	Neonatos a termo ao nascimento	Neonatos a termo, 2 semanas	Neonatos a termo, 8 semanas
TFG (mL/min/1,73 m²)	13–58	15–60	63–80	
EFNa (%) (paciente oligúrico)	> 1%	< 1%	< 1%	< 1%
Limiar de bicarbonato (mEq/L)	14–18	21	21,5	
RTP (%)	> 85%	> 95%		
Excreção de proteína (mg/m²/24 h) (média ± 1 DP)	60 ± 96	31 ± 44		
Capacidade de concentração máxima (mOsmol/L)	500	800	900	1.200
Capacidade de diluição máxima (mOsmol/L)	25–30	25–30	25–30	25–30
Densidade urinária	1,002–1,015	1,002–1,020	1,002–1,025	
Fita de imersão				
pH	5,0–8,0	4,5–8,0	4,5–8,0	4,5–8,0
Proteínas	Neg a ++	Neg a +	Neg	Neg
Glicose	Neg a ++	Neg	Neg	Neg
Sangue	Neg	Neg	Neg	Neg
Leucócitos	Neg	Neg	Neg	Neg

Neg = negativo.

QUADRO 31.5 Níveis Séricos de Creatinina Normais em Recém-nascidos a Termo e Pré-termo (Média ± DP)

Idade (d)	< 28 semanas	28–32 semanas	32–37 semanas	> 37 semanas
3	1,05 ± 0,27	0,88 ± 0,25	0,78 ± 0,22	0,75 ± 0,2
7	0,95 ± 0,36	0,94 ± 0,37	0,77 ± 0,48	0,56 ± 0,4
14	0,81 ± 0,26	0,78 ± 0,36	0,62 ± 0,4	0,43 ± 0,25
28	0,66 ± 0,28	0,59 ± 0,38	0,40 ± 0,28	0,34 ± 0,2

De Rudd PT, Hughes EA, Placzek MM, et al. Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life. *Arch Dis Child* 1983;58:212–215; Van den Anker JN, de Groot R, Broerse HM, et al. Assessment of glomerular filtration rate in preterm infants by serum creatinine: Comparison with insulin clearance. *Pediatrics* 1995;96:1156–1158.

vestigação adicional é necessária se tais achados do sedimento persistirem. Cilindros hialinos e granulosos finos são comuns na desidratação e na hipotensão. Cristais de ácido úrico são comuns nos estados de desidratação e nas amostras de urina concentrada. São vistos como uma coloração rósea ou castanho-avermelhada na fralda (particularmente nas fraldas absortivas modernas).

2. **Método de coleta**
   a. A **punção suprapúbica** é o método mais fidedigno para detectar infecção do trato urinário (ITU).
   b. Usa-se **cateterismo vesical** se o recém-nascido não tiver urinado após 36 a 48 horas de vida e não estiver aparentemente hipovolêmico (veja III.B), ou se a avaliação do volume urinário, fluxo ou exame do sedimento for importante.
   c. O uso de **saco coletor** é adequado para a maioria dos exames, como medições da densidade, pH, eletrólitos, proteína, glicose e sedimento, mas não para a urocultura. É o método preferível para detecção de eritrócitos na urina.
   d. As **amostras de urina extraídas da fralda** são confiáveis para estimativa do pH e medição qualitativa da presença de glicose, proteína e sangue.
3. **Avaliação da função renal**
   a. A **creatinina sérica** ao nascimento reflete a função renal materna. Em neonatos, os níveis séricos de creatinina sofrem elevação transitória nas primeiras 24 a 36 horas (principalmente em prematuros) e caem rapidamente de 0,8 mg/dL ao nascimento para 0,5 mg/dL aos 5 a 7 dias e atingem um nível estável de 0,3 a 0,4 mg/dL aos 9 dias. A taxa de redução da creatinina sérica nas primeiras semanas é mais lenta em neonatos de menor idade gestacional com TFG mais baixa (Quadro 31.5).
   b. A **uréia sérica** é um indicador útil da função renal. Contudo, pode ser elevada em decorrência da maior produção de uréia nos estados hipercatabólicos, seqüestro de sangue, degradação tecidual, hemoconcentração ou redução da ingestão de proteína. Suspeita-se de disfunção renal se a uréia sérica for > 40 mg/dL ou subir a uma taxa ≥ 10 mg/dL/dia.
   c. A **TFG** pode ser medida por exames da depuração de substâncias exógenas (inulina, EDTA-Cr [ácido etilenodiaminotetracético-cromo], iotalamato de sódio) ou substâncias endógenas como a creatinina. Considerações práticas como a coleta freqüente de sangue, coleta de urina ou infusão de uma substância exógena limitam sua aplicação. Pode-se estimar a TFG a partir da creatinina sérica e do comprimento corporal (Quadro 31.1).
   d. Usa-se a **medição dos eletrólitos séricos e urinários** para guiar o tratamento hidroeletrolítico e avaliar a função tubular renal.

D. Exames radiológicos

1. A **ultra-sonografia** é o exame de imagem inicial para delinear a arquitetura do parênquima renal. Técnicas de fluxo com Doppler em cores estimam o FSR. O comprimento em milímetros dos rins é aproximadamente igual à idade gestacional em semanas. O córtex renal possui ecogenicidade semelhante à do fígado ou baço no recém-nascido, em contraste com o córtex renal hipoecóico observado em adultos e crianças maiores. Ademais, as pirâmides medulares no neonato são bem mais hipoecóicas que o córtex, portanto exibem aspecto mais proeminente.
2. A **pielografia intravenosa (PIV)** raramente é usada no período neonatal, porque o recém-nascido tem capacidade de concentração limitada e dificuldade em excretar uma carga altamente osmolar.
3. A **cistouretrografia miccional (CUGM)**, com fluoroscopia, é indicada para lactentes com ITU ou com anomalias renais no ultra-som para excluir refluxo vésico-ureteral (RVU), e para neonatos com uropatia obstrutiva para definir o refluxo associado e delinear a anatomia do trato inferior mais especificamente.

A cistografia com radionuclídeo é utilizada para avaliar RVU em razão de sua dose de radiação mais baixa. Contudo, a CUGM produz imagens estáticas melhores dos defeitos anatômicos e é preferível na avaliação inicial de uropatia obstrutiva.

4. A **cintilografia com radionuclídeo** é útil para demonstrar a posição e função relativa dos rins. Isótopos como tecnécio-99m-ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) ou mercaptoacetiltriglicina (MAG-3) são manejados por filtração glomerular e podem ser usados para avaliar o FSR e a função renal. Juntamente com administração intravenosa de furosemida, o exame ajuda a distinguir entre hidronefrose obstrutiva e não-obstrutiva. Os isótopos que se ligam aos túbulos renais, como o tecnécio-99m-ácido dimercaptossuccínico (DMSA), produzem imagens estáticas do córtex renal. Isso pode ser útil para avaliar a pielonefrite aguda e cicatrizes renais por êmbolos na artéria renal ou distúrbios vasculares renais e quantificar a extensão do córtex renal em pacientes com displasia e hipoplasia renais.

III. PROBLEMAS RENAIS CLÍNICOS COMUNS

A. Ultra-sonografia pré-natal. A triagem ultra-sonográfica materna rotineira detecta uma incidência de anormalidades GU fetais de 0,3 a 0,5%.

1. O achado mais comum é **hidronefrose**, relatada em > 80% dos casos. Cerca de 75% desses casos são confirmados após o nascimento.
   - **a.** O manejo inicial de um recém-nascido com hidronefrose identificada no pré-natal depende do estado clínico do paciente e da natureza da lesão suspeita.
   - **b.** Hidronefrose unilateral é mais comum e não está associada a complicações sistêmicas ou pulmonares, se o rim contralateral for normal. A confirmação por ultra-sonografia pós-natal pode ser realizada de maneira eletiva com cerca de 1 mês de idade, de acordo com a gravidade. É importante não realizar o exame ultra-sonográfico nos primeiros dias após o nascimento, quando a hidronefrose pode não ser detectada em virtude de desidratação fisiológica.
   - **c.** Hidronefrose bilateral é mais preocupante, especialmente se houver oligoidrâmnio ou doença pulmonar. No recém-nascido masculino, deve-se realizar avaliação pós-natal (CUGM e ultra-som) no primeiro dia de vida para excluir a possibilidade de válvulas de uretra posterior (VUP). Na obstrução pós-vesical como as VUP, a ultra-sonografia freqüentemente demonstra uma parede vesical trabeculada e espessada.
   - **d.** Recomenda-se profilaxia com antibiótico (amoxicilina, 20 mg/kg por via oral uma vez ao dia) antes de realizar a CUGM, pois a hidronefrose pode advir de RVU.
2. A ultra-sonografia pré-natal rotineira aumentou o diagnóstico de rim displásico multicístico (RDMC), especialmente com envolvimento unilateral. Os neonatos com RDMC unilateral geralmente são assintomáticos, e o rim afetado não tem função renal demonstrável por cintilografia renal com DMSA. Há consenso geral de que a remoção cirúrgica está indicada nos casos com hipertensão ou infecção associada, ou com comprometimento respiratório secundário a compressão abdominal pelo rim anormal. Embora tenha-se sugerido que a remoção cirúrgica reduz o potencial de carcinoma de células renais, não há evidências de que no RDMC assintomático ela melhore o prognóstico a longo prazo. Em pacientes assintomáticos, a observação médica é a conduta atual, e a remoção cirúrgica é reservada para quando surgirem sintomas.
3. As anormalidades renais podem ser acompanhadas de outras anomalias congênitas, como defeitos do tubo neural, lesões cardíacas congênitas, lesões obstrutivas intestinais, defeitos da parede abdominal, anormalidades do sistema nervoso central (SNC) ou da coluna vertebral e anormalidades urológicas do trato urinário inferior.

B. A **insuficiência renal aguda** pode ser secundária a distúrbios pré-renais, intrínsecos ou pós-renais (veja o Quadro 31.6). A **insuficiência pré-renal** advém de hipoperfusão dos rins. Essa é a causa mais comum de insuficiência renal no recém-nascido e, se não for corrigida, pode suscitar lesão renal intrínseca. A **insuficiência renal intrínseca** reflete lesão direta dos rins por um insulto ou anomalia congênita. A **insuficiência pós-renal** resulta de obstrução do fluxo urinário nos dois rins. Em meninos, a lesão mais comum são as VUP. A função renal pode ser anormal mesmo após correção da obstrução.

1. O **diagnóstico e tratamento** devem prosseguir simultaneamente para corrigir o defeito tão logo possível, de modo que o comprometimento do rim seja limitado.
   - **a.** Suspeite de insuficiência renal se houver oligúria (fluxo urinário < 0,5 mL/kg/hora) e/ou se a creatinina sérica estiver elevada dois desvios-padrão acima do valor médio para a idade gestacional (Quadro 31.5) ou for crescente (0,3 mg/dL/dia).
   - **b.** Avalie a história de oligoidrâmnio, asfixia perinatal, distúrbios hemorrágicos, policitemia, trombocitose, trombocitopenia ou uso materno de drogas.
   - **c.** Pesquise a presença de uma massa abdominal ou anomalia congênita.
   - **d.** Realize ultra-sonografia do sistema GU.
   - **e.** Cateterize a bexiga para excluir obstrução do trato urinário inferior, meça o volume de urina residual, colete urina para análise e monitore a taxa de fluxo urinário subseqüente.
   - **f.** A fim de excluir insuficiência pré-renal, forneça uma etapa rápida de 10 a 20 mL/kg de solução salina a 0,9% durante 1 hora, se não houver evidências de insuficiência cardíaca ou sobrecarga hídrica, e administre um diurético (furosemida, 1 mg/kg). A ausência de resposta sugere insuficiência intrín-

QUADRO 31.6 Causas de Insuficiência Renal no Período Neonatal

Pré-renais
- Redução do volume circulatório efetivo
  - Hemorragia
  - Desidratação
  - Sepse
  - Enterocolite necrosante
  - Cardiopatia congênita
  - Hipoalbuminemia
- Elevação da resistência vascular renal
  - Policitemia
  - Indometacina
  - Drogas adrenérgicas (p. ex., tolazolina)
- Hipoxia/asfixia

Intrínsecas ou parenquimatosas renais
- Hipoperfusão persistente levando a necrose tubular aguda
- Anomalias congênitas
  - Agenesia
  - Hipoplasia/displasia
  - Doença renal policística
- Doença tromboembólica
  - Trombose venosa renal bilateral
  - Trombose arterial renal bilateral
- Nefrotoxinas
  - Aminoglicosídios
  - Meios de contraste radiográficos
  - Uso materno de captopril ou indometacina

Obstrutivas
- Obstrução uretral
  - Válvulas de uretra posterior
  - Estreitamento
- Ureterocele
- Obstrução ureteropélvica/ureterovesical
- Tumores extrínsecos
- Bexiga neurogênica
- Síndrome do megaureter ou megabexiga

seca ou pós-renal. A infusão de dopamina em dose baixa (~2,5 μg/kg/min) pode aumentar o FSR e o débito urinário.

g. O Quadro 31.7 cita os exames laboratoriais que são úteis na diferenciação entre insuficiência renal pré-renal e intrínseca no paciente oligúrico. As amostras para os exames devem ser coletadas antes da etapa rápida de hidratação ou administração de diurético, se possível.

2. Manejo da insuficiência renal (veja o Cap. 9).

a. Suspenda ou reduza a ingestão de potássio (K^+). Usa-se uma fórmula pobre em K^+, como Similac PM 60/40, ou solução IV isenta de K^+. O tratamento da hipercalemia ($K^+ > 6$ mEq/L) é o seguinte:

i. Administra-se **sulfonato de polistireno sódico (Kayexalate)** por via retal na dose de 1,0 a 1,5 g/kg (dissolvido em solução salina a 0,9%, 0,5 g/mL de solução) ou por via oral na dose de 1,0 g/kg (dissolvido em solução glicosada a 10%) a cada 4 a 6 horas. A sonda de enema, uma sonda gástrica fina de Silastic, é inserida por 1 a 3 cm. Se possível, evitamos utilizar Kayexalate em neonatos de baixo peso ao nascer. A dose de 1 g/kg de Kayexalate remove 1 mEq/L de potássio.

ii. O **cálcio** é fornecido como 1 a 2 mL/kg de gluconato de cálcio a 10% durante 2 a 4 minutos, enquanto o eletrocardiograma (ECG) é monitorado.

iii. Bicarbonato de sódio. Administra-se 1 mEq/kg por via intravenosa durante 5 a 10 minutos, o que reduz o potássio sérico em 1 mEq/L.

iv. Glicose e insulina. Comece com um bolo de insulina regular humana (0,05 unidade/kg) e solução glicosada a 10% (2 mL/kg), seguido por infusão contínua de solução glicosada a 10%, 2 a 4 mL/kg/hora, e insulina regular humana (10 unidades/100 mL), 1 mL/kg/hora. Monitore a glicemia freqüentemente. Mantenha uma proporção de 1 ou 2 unidades de insulina para 4 g de glicose.

QUADRO 31.7 Índices de Insuficiência Renal no Recém-nascido Oligúrico

Índices	Insuficiência pré-renal	Insuficiência renal intrínseca
Sódio urinário (mEq/L)	10–50	30–90
Creatinina urinária/plasmática	29,2 ± 1,6	9,7 ± 3,6
EFNa*	0,9 ± 0,6	4,3 ± 2,2

*Excreção fracionada de sódio, definida no Cap. 9.
Modificado de Mathew OP, Jones AS, James E, et al. Neonatal renal failure: Usefulness of diagnostic indices. *Pediatrics* 1980;65:57.

v. **Furosemida.** A furosemida, 1 mg/kg, é fornecida quando a função renal é adequada ou como uma prova terapêutica para estabelecer o fluxo urinário, pois ocorrem caliurese e natriurese com esse diurético.

vi. A **diálise** é considerada quando a hipercalemia é incontrolável ou se anúria estiver presente. Todos os modos de diálise — hemodiálise (HD), diálise peritoneal (DP), hemoperfusão venovenosa contínua (HVVC) — podem ser usados, porém é necessário ter treinamento especial nessa faixa etária (veja j).

b. A taxa hídrica baseia-se no grau de hidratação do paciente e deve ser limitada à reposição das perdas insensíveis mais o débito urinário (veja o Cap. 9).

c. O sódio (Na^+) é restrito e a concentração de Na^+, monitorada, bem como o balanço hídrico. A hiponatremia geralmente é secundária a excesso de água livre. Monitoração estreita dos eletrólitos, especialmente do sódio, é essencial durante a terapia com diurético ou a diálise.

d. O fósforo é restrito através do uso de uma fórmula pobre em fósforo (p. ex., Similac PM 60/40). Pode-se utilizar carbonato de cálcio oral como agente quelante de fosfato.

e. Administra-se cálcio suplementar se o cálcio ionizado estiver reduzido ou o paciente sintomático. Em neonatos com insuficiência renal crônica, fornece-se 1,25-diidroxivitamina D ou seu análogo para maximizar a absorção de Ca^{2+} e prevenir osteodistrofia renal (veja o Cap. 29).

f. A acidose metabólica geralmente é leve, a menos que haja (i) disfunção tubular significativa com redução da capacidade de reabsorver bicarbonato, ou (ii) aumento da produção de lactato devido a hipoperfusão secundária a insuficiência cardíaca ou perda de volume por hemorragia (veja III.B). Use bicarbonato de sódio ou citrato de sódio para corrigir uma acidose metabólica intensa.

g. A nutrição é limitada pela forte restrição hídrica. Os neonatos que podem ser alimentados por via oral devem receber uma fórmula pobre em fosfato com carga pequena de solutos renais (p. ex., Similac PM 60/40). A densidade calórica é aumentada até o máximo de 167 kcal/100 mL com polímeros de glicose (Polycose) e óleo de milho. Institui-se nutrição parenteral quando a alimentação oral não é tolerada. A proteína é limitada a 0,5 g/kg/dia e aumentada conforme a tolerância.

h. Hipertensão (veja III.D).

i. As drogas que sofrem excreção renal devem ter sua posologia ajustada de acordo com a função renal do paciente. Drogas potencialmente nefrotóxicas, como a indometacina e os aminoglicosídios, devem ser evitadas.

j. A diálise é indicada quando o tratamento conservador não logrou êxito em corrigir a sobrecarga hídrica grave, hipercalemia, acidose e uremia. Nutrição inadequada devida a restrição hídrica intensa no neonato anúrico é uma indicação relativa. Como os aspectos técnicos e a assistência de apoio são especializados e exigentes, o procedimento deve ser realizado em centros cuja equipe tenha experiência na diálise de recém-nascidos e lactentes.

C. As anomalias congênitas podem ser definidas pela ultra-sonografia pré-natal ou pós-natal. As lesões comuns são hidronefrose e RDMC. O diagnóstico diferencial inclui outras massas renais (Quadro 31.2). O clínico deve avaliar o neonato à procura de outros problemas renais em potencial, como jato urinário fraco ou gotejamento, ITU, hematúria e febre.

D. A **pressão arterial** no recém-nascido está relacionada com o peso e a idade gestacional. A pressão arterial sobe com a idade pós-natal, 1 a 2 mm Hg/dia durante a primeira semana e 1 mm Hg/semana durante as 6 semanas seguintes em neonatos pré-termo e a termo.

1. Os Quadros 31.8–31.10 mostram os valores normativos da pressão arterial para neonatos a termo e prematuros.

2. A **hipertensão** é definida como pressão arterial persistente > 2 desvios-padrão acima da média. Os neonatos prematuros com displasia broncopulmonar ou que sofreram cateterismo da artéria umbilical

QUADRO 31.8 Pressão Arterial Longitudinal Normal em Recém-nascidos a Termo (mm Hg)

	Meninos		Meninas	
Idade	Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica
1.º dia	67 ± 7	37 ± 7	68 ± 8	38 ± 7
4.º dia	76 ± 8	44 ± 9	75 ± 8	45 ± 8
1 mês	84 ± 10	46 ± 9	82 ± 9	46 ± 10
3 meses	92 ± 11	55 ± 10	89 ± 11	54 ± 10
6 meses	96 ± 9	58 ± 10	92 ± 10	56 ± 10

De Gemeilli M, Managanaro R, Mami C, et al. Longitudinal study of blood pressure during the 1st year of life. *Eur J Pediatr* 1990;149:318.

QUADRO 31.9 Faixas das Pressões Arteriais Sistólica e Diastólica em Recém-nascidos com Peso ao Nascer de 500–2.000 Gramas às 3–6 h de Vida

Peso ao nascer (g)	Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)
501–750	50–62	26–36
751–1.000	48–59	23–36
1.001–1.250	49–61	26–35
1.251–1.500	46–56	23–33
1.501–1.750	46–58	23–33
1.751–2.000	48–61	24–35

De Hegyi T, Carbone MT, Anwar M, et al. Blood pressure ranges in premature infants. 1. The first hours of life. *J Pediatr* 1994;124:627–633.

QUADRO 31.10 Pressão Arterial Média (PAM) em Recém-nascidos com Peso ao Nascer de 500–1.500 Gramas

	PAM ± DP (mm Hg)		
Peso ao nascer (g)	3.º dia	17.º dia	31.º dia
501–750	38 ± 8	44 ± 8	46 ± 11
751–1.000	43 ± 9	45 ± 7	47 ± 9
1.001–1.250	43 ± 8	46 ± 9	48 ± 8
1.251–1.500	45 ± 8	47 ± 8	47 ± 9

De Klaus MH, Fanaroff AA, eds. *Care of the High-risk Neonate*. Philadelphia: WB Saunders, 1993;497.

estão sob risco aumentado de hipertensão. Os sinais e sintomas clínicos, que podem estar ausentes ou ser inespecíficos, incluem anormalidades cardiorrespiratórias como taquipnéia, cardiomegalia ou insuficiência cardíaca; achados neurológicos como irritabilidade, letargia ou crise epiléptica; atraso do crescimento; ou dificuldades GI.

3. A hipertensão neonatal possui muitas causas (veja o Quadro 31.11), que podem ser determinadas pela anamnese e pelo exame físico e por uma revisão do grau de hidratação, medicamentos, uso e localização

QUADRO 31.11 Causas de Hipertensão no Recém-nascido

Vasculares
- Trombose arterial renal
- Trombose venosa renal
- Coarctação da aorta
- Estenose da artéria renal
- Calcificação arterial idiopática

Renais
- Uropatia obstrutiva
- Doença renal policística
- Disfunção renal
- Tumor renal
- Tumor de Wilms
- Glomerulonefrite
- Pielonefrite

Endócrinas
- Hipoplasia supra-renal congênita
- Hiperaldosteronismo primário
- Hipertireoidismo

Neurológicas
- Hipertensão intracraniana
- Doença de Cushing
- Tumor da crista neural
- Angioma cerebral
- Abstinência de drogas

Pulmonares
- Displasia broncopulmonar

Drogas
- Corticosteróides
- Teofilina
- Agentes adrenérgicos
- Fenilefrina

Outras
- Sobrecarga hídrica/eletrolítica
- Cirurgia abdominal
- Associada à oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)

de cateter arterial umbilical, história materna e outros achados clínicos como hemorragia intracraniana e doença pulmonar crônica. Se houver suspeita de uma determinada causa, realize a avaliação apropriada. Do contrário, a avaliação inicial concentra-se nas causas renovasculares e renais, que são os principais responsáveis por hipertensão neonatal. Também devem-se obter exame de urina, provas de função renal, níveis séricos de eletrólitos e ultra-sonografia renal. O exame do fluxo com Doppler em cores pode detectar trombose aórtica ou vascular renal. A cintilografia renal com DMSA pode detectar infartos arteriais renais segmentares. Os níveis plasmáticos de renina são difíceis de interpretar em recém-nascidos devido à falta de valores normativos para a idade gestacional e a idade pós-natal.

4. O tratamento visa corrigir a causa subjacente, sempre que possível. Administra-se terapia anti-hipertensiva (veja o Quadro 31.12) para a hipertensão persistente não relacionada com sobrecarga de volume ou fármacos.

E. **Trombose vascular renal** (veja o Cap. 26F)

1. A **trombose da artéria renal (TAR)** muitas vezes está relacionada com o uso de cateteres arteriais umbilicais permanentes. O tratamento é controverso. As opções incluem trombectomia cirúrgica, agentes trombolíticos e conduta conservadora, incluindo medicação anti-hipertensiva. A taxa de preservação renal da cirurgia não é melhor do que a do tratamento clínico, e encerra taxa de mortalidade considerável de 33%. Os pacientes com TAR unilateral que receberam tratamento clínico conservador geralmente estão normotensos aos 2 anos de idade, não precisam mais de medicamentos anti-hipertensivos e possuem depuração de creatinina normal, embora alguns tenham atrofia renal unilateral com hipertrofia contralateral compensatória. Houve relatos de complicações a longo prazo com hipertensão e/ou proteinúria e evolução para insuficiência renal na adolescência.

QUADRO 31.12 Agentes Anti-hipertensivos para o Recém-nascido (Veja no Apêndice A Recomendações Posológicas Específicas)

	Dose	Comentário
Diuréticos		
Furosemida	0,5–1,0 mg/kg/dose IV, IM, VO	Pode causar hiponatremia, hipocalemia, hipercalciúria
Clorotiazida	20–40 mg/kg/dia VO; dividida 12/12 h 2–8 mg/kg/dia IV; dividida 12/12 h	Pode causar hiponatremia, hipocalemia, hipocloremia
Vasodilatadores		
Hidralazina	1–8 mg/kg/dia; dividida a cada 6–8 h	Pode causar taquicardia
Nitroprussiato	0,2–6 μg/kg/min, infusão IV contínua	Monitorar níveis de isotiocianato
Bloqueadores dos canais de cálcio		
Nifedipina	0,2 mg/kg/dose SL, VO	Limitada em neonatos; pode causar taquicardia
Antagonista de receptores basais		
Propranolol	0,5–5,0 mg/kg/dia VO; dividida a cada 6–8 h	Pode causar broncoespasmo
Antagonista dos receptores α/β		
Labetalol	0,5–1,0 mg/kg/dose IV, a cada 4–6 h	Uso limitado em neonatos
Inibidor da ECA		
Captopril	0,15–2,0 mg/kg/dia VO; dividida a cada 8–12 h	Pode causar oligúria, hipercalemia, insuficiência renal
Enalapril	5–10 μg/kg/dose IV, a cada 8–24 h	Pode causar oligúria, hipercalemia, insuficiência renal

ECA = enzima conversora da angiotensina.

2. A **trombose da veia renal (TVR)** tem os distúrbios predisponentes de hiperosmolaridade, policitemia, hipovolemia e estados de hipercoagulabilidade, e, portanto, está comumente associada a recém-nascidos de mães diabéticas ou ao uso de cateteres venosos umbilicais. Casos de trombose venosa renal intra-uterina foram descritos e apresentam-se com calcificação do coágulo na veia cava inferior (VCI). Os achados clínicos abrangem hematúria franca freqüentemente com coágulos, rins aumentados, hipertensão e trombocitopenia. Outros sintomas incluem vômitos, choque, edema dos membros inferiores e distensão abdominal. O diagnóstico de TVR é confirmado por ultra-sonografia, que mostra tipicamente um rim aumentado com hiperecogenicidade homogênea difusa; o exame do fluxo com Doppler pode detectar trombos na VCI ou veia renal. O diagnóstico diferencial inclui massas renais ou síndrome hemolítico-urêmica.

   O tratamento da TVR também é controverso. O tratamento inicial deve concentrar-se na manutenção da circulação, balanço hídrico e balanço de eletrólitos, enquanto se avaliam distúrbios clínicos predisponentes subjacentes. A investigação do estado da coagulação compreende contagem plaquetária, tempo de protrombina (TAP), tempo parcial de tromboplastina (PTT), fibrinogênio e produtos de degradação da fibrina e, se sugerido pela história materna, anticorpos antifosfolipídio do lúpus.

   Não existe consenso sobre o uso de heparina. Nossa conduta depende do estado clínico do paciente. Se houver envolvimento unilateral sem evidências de coagulação intravascular disseminada (CIVD), adotamos conduta conservadora. No caso de envolvimento bilateral e evidências de CIVD, instituímos terapia com heparina com bolo inicial de 50 a 100 unidades/kg seguido por infusão contínua de 25 a 50 unidades/kg a fim de manter um PTT de 1,5 vez o normal. A atividade de antitrombina III (AT III) deve ser reavaliada antes de a terapia com heparina ser instituída, pois a AT III é essencial à ação anticoagulante da heparina. Hipercalemia induzida por heparina é um risco, portanto é necessário monitorar o K^+. Recentemente, tem-se utilizado a heparina de baixo peso molecular no tratamento inicial da trombose e como profilaxia após recanalização do vaso ocluído. No tratamento de pacientes com trombose, relatou-se que doses de 200 a 300 U de antifator Xa (anti-Fxa)/kg alcançam nível terapêutico de 0,5–1,0 U anti-Fxa/mL. As doses relatadas variam de 45 a 100 unidades de anti-Fxa/kg para atingir níveis profiláticos de 0,2 a 0,4 U anti-Fxa/mL.

A terapia trombolítica com estreptoquinase e uroquinase tem sido usada na TAR e TVR, com sucesso variável (veja o Cap. 26), mas deixou de estar disponível comercialmente. Há experiência limitada com o uso do ativador de tromboplastina (TPA), que é utilizada em dose baixa (0,02–0,03 mg/kg) se houver evidências de sangramento, e titulada até um valor do PTT de 1,5 vez o normal. A infusão de plasma pode ser necessária para obter ativação da tromboplastina. A protamina e o ácido ε-capróico devem estar presentes à beira do leito porque pode ocorrer sangramento significativo. Deve-se considerar intervenção cirúrgica se tiver havido um cateter venoso umbilical permanente, a trombose for bilateral e envolver as principais veias renais levando a insuficiência renal. Esse tipo de trombose provavelmente começa na VCI em vez de na veia intra-renal e, desse modo, é mais acessível à ação cirúrgica.

F. **Proteinúria** em recém-nascidos freqüentemente é normal. Após a primeira semana, proteinúria persistente > 250 mg/m²/dia deve ser investigada (Quadro 31.4).

1. Em geral, **proteinúria leve** reflete lesão vascular ou tubular do rim. A administração de grandes volumes de solução colóide pode ultrapassar a capacidade reabsortiva dos túbulos renais neonatais e resultar em proteinúria leve.
2. **Proteinúria maciça** (> 1,5 g/m²/dia), hipoalbuminemia com níveis séricos de albumina < 2,5 g/dL e edema são componentes da síndrome nefrótica congênita. Biopsia renal com freqüência é necessária para o diagnóstico final. O diagnóstico pré-natal da síndrome nefrótica do tipo finlandês é possível antes da 20.ª semana de gestação por detecção de níveis maternos e amnióticos elevados de α-fetoproteína.
3. Não há necessidade de tratamento específico para a proteinúria leve. Trate o distúrbio subjacente e monitore a proteinúria até sua resolução.
4. Uma doença glomerular é rara e geralmente está associada à síndrome nefrótica congênita se a apresentação for no berçário.

G. **Hematúria** é definida como > 5 eritrócitos por campo de alta potência. É incomum em recém-nascidos e sempre deve ser investigada.

1. A hematúria possui muitas causas (veja o Quadro 31.13), incluindo doença hemorrágica do recém-nascido caso não se tenha fornecido suplementação de vitamina K. O diagnóstico diferencial de hematúria inclui coloração da fralda com uratos, mioglobinúria ou hemoglobinúria. Um teste de fita de imersão negativo com sedimento benigno sugere uratos, enquanto um teste positivo com sedimento negativo para hemácias indica a presença de pigmentos de globina. Sangramento vaginal ("pseudomenstruação") em meninas ou um exantema das fraldas intenso também é possível causa de sangue nas fraldas ou teste com fita de imersão positivo para heme.
2. A avaliação da hematúria neonatal depende da situação clínica. Na maioria dos casos, a investigação inicial inclui os seguintes exames: exame de urina com análise do sedimento, urocultura, ultra-sonografia dos tratos urinários superior e inferior, provas de função renal (creatinina e uréia séricas) e testes da coagulação.

QUADRO 31.13 Etiologia de Hematúria no Recém-nascido

Necrose tubular aguda
Necrose cortical
Doenças vasculares
  Trombose venosa renal
  Trombose arterial renal
Sangramento e distúrbios hemorrágicos (incluindo doença hemorrágica do recém-nascido)
  Coagulação intravascular disseminada
  Trombocitopenia intensa
  Deficiência de fatores da coagulação
Anomalias urológicas
Infecção do trato urinário
Doenças glomerulares (veja F)
Tumores
  Tumor de Wilms
  Neuroblastoma
  Angiomas
Nefrocalcinose
Traumatismo
  Punção suprapúbica da bexiga
  Cateterismo uretral

H. ITU (veja o Cap. 5).

1. As infecções do trato urinário em recém-nascidos podem acarretar bacteriúria assintomática ou pielonefrite e/ou sepse. Deve-se obter urocultura em todo neonato com febre, ganho ponderal insuficiente, recusa alimentar, icterícia prolongada inexplicada ou quaisquer sinais clínicos de sepse.
2. O diagnóstico é confirmado por urocultura positiva de amostra obtida por punção vesical suprapúbica ou cateterismo, com contagem de colônias acima de 1.000 colônias por milímetro. Também deve-se obter hemocultura, mesmo de neonatos assintomáticos. Embora a maioria dos recém-nascidos com ITU tenha leucócitos na urina, uma infecção pode estar presente na ausência de piúria.
3. A *Escherichia coli* causa 75% das infecções. As demais são causadas por outros bacilos Gram-negativos (*Klebsiella, Enterobacter, Proteus*) e por cocos Gram-positivos (enterococos, *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus*).
4. A avaliação emergencial do trato urinário por ultra-som é essencial para excluir uropatia obstrutiva ou bexiga neurogênica com incapacidade de ser esvaziada. Drenagem adequada ou alívio da obstrução é necessário para controle da infecção por antibiótico. A CUGM é essencial para detectar refluxo e definir anormalidades do trato inferior. RVU ocorre em 40% dos neonatos com ITU e predomina ligeiramente em meninos. Se uma anormalidade renal for detectada, realiza-se cintilografia renal a fim de avaliar o córtex e a função renais. Tratamento inadequado, particularmente na presença de anormalidades urológicas, poderia levar a cicatrizes renais com o aparecimento em potencial de hipertensão e perda da função renal.
5. O tratamento inicial é com antibióticos, em geral uma combinação de ampicilina e gentamicina por via parenteral. A escolha final do antibiótico baseia-se na sensibilidade do microrganismo cultivado. O tratamento é continuado por 10 a 14 dias, e a profilaxia com amoxicilina (20 mg/kg/dia) é administrada até a realização de CUGM. Se houver RVU, o tratamento profilático deve continuar até a resolução do refluxo. Nas infecções de início tardio (> 7 dias) em neonatos hospitalizados, alguns especialistas sugerem o uso de vancomicina em vez de ampicilina a fim de cobrir a possibilidade de microrganismos hospitalares até que os resultados definitivos da cultura estejam disponíveis.

I. Distúrbios tubulares

1. A **síndrome de Fanconi** é um grupo de distúrbios com disfunção generalizada do túbulo proximal resultando em perdas urinárias excessivas de aminoácidos, glicose, fosfato e bicarbonato. A função glomerular geralmente é normal.
   a. Os **achados clínicos e laboratoriais** incluem:
      i. Hipofosfatemia devida à perda urinária excessiva de fosfato. Nesses pacientes, a RTP é anormalmente baixa. Raquitismo e osteoporose são secundários à hipofosfatemia e podem surgir no período neonatal.
      ii. Acidose metabólica é secundária à perda de bicarbonato (acidose tubular renal [ATR] proximal).
      iii. A aminoacidúria e a glicosúria não produzem sinais ou sintomas clínicos significativos.
      iv. Os neonatos com freqüência são poliúricos, portanto estão sob risco de desidratação.
      v. Hipocalemia, devida a aumento da excreção pelo túbulo distal para compensar a maior reabsorção de sódio, também é freqüente e às vezes profunda.
   b. **Etiologia.** A forma primária da síndrome de Fanconi é rara no período neonatal e um diagnóstico de exclusão. Embora tenham-se descrito casos familiares (principalmente autossômicos dominantes), a síndrome geralmente é esporádica. A maioria das formas secundárias da síndrome no período neonatal está relacionada com erros inatos do metabolismo, incluindo cistinose, tirosinemia hereditária, intolerância hereditária à frutose, galactosemia, glicogenose, síndrome de Lowe (síndrome oculocerebrorrenal) e distúrbios mitocondriais. Também se relataram casos associados a intoxicação por metais pesados.
2. A **ATR** é definida como acidose metabólica resultante da incapacidade dos rins de excretar íons hidrogênio ou de reabsorver bicarbonato. Atraso do crescimento pode advir da ATR.
   a. A **ATR distal (tipo I)** é causada por um defeito na secreção de íons hidrogênio pelo túbulo distal. A urina não pode ser acidificada abaixo do pH 6. Está freqüentemente associada a hipocalemia e hipercalciúria. Nefrocalcinose (NC) é comum em idades maiores. No período neonatal, a ATR distal pode ser primária, devida a um defeito genético, ou secundária a vários distúrbios, incluindo NC, uropatias obstrutivas, drogas como a anfotericina B, metais pesados e eliptocitose hereditária.
   b. A **ATR proximal (tipo II)** é um defeito do túbulo proximal com redução da reabsorção de bicarbonato, levando a perda de bicarbonato. A concentração sérica de bicarbonato cai até alcançar o limiar anormalmente baixo da reabsorção de bicarbonato no túbulo proximal (em geral < 16 mEq/L). Depois que o limiar é alcançado, nenhuma quantidade significativa de bicarbonato chega ao túbulo distal, e a urina pode ser acidificada naquele nível. A ATR proximal pode ocorrer como um defeito isolado ou em associação à síndrome de Fanconi (veja III.I).
   c. A **ATR hipercalêmica (tipo IV)** resulta de deficiência combinada da excreção de íons hidrogênio e potássio no túbulo distal. No período neonatal, é observada em recém-nascidos com deficiência de aldosterona, síndrome adrenogenital, redução da responsividade tubular à aldosterona ou uropa-

tias obstrutivas associadas. Também pode ser induzida pelo tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou espironolactona.

d. O **tratamento da ATR** baseia-se na correção da acidose com terapia alcalina. Bicitra ou bicarbonato de sódio, 2 a 3 mEq/kg/dia em doses divididas, geralmente é suficiente para tratar a ATR dos tipos I e IV. O tratamento da ATR proximal requer doses mais altas, às vezes de até 10 mEq/kg/dia de bicarbonato. Nas formas secundárias de ATR, o tratamento da causa primária freqüentemente leva à resolução da ATR.

J. A **nefrocalcinose (NC)** é detectada pela ultra-sonografia renal (veja o Cap. 29).

1. A NC geralmente está associada a um estado de hipercalciúria. As drogas que produzem NC e aumento da excreção urinária de cálcio incluem diuréticos de alça como a furosemida, metilxantinas, glicocorticóides e vitamina D em doses farmacológicas. Ademais, a hiperoxalúria, muitas vezes associada a nutrição parenteral, e a hiperfosfatúria facilitam o depósito de cristais de cálcio no rim.
2. Cálculos renais e NC secundários a hiperoxalúria/oxalose primária, ATR ou ITU são raros em recém-nascidos.
3. Poucos estudos de acompanhamento da NC em neonatos prematuros estão disponíveis. Em geral, a função renal não é significativamente prejudicada, e 75% dos casos resolvem-se espontaneamente, muitas vezes no primeiro ano de vida, o que é demonstrado por ultra-sonografia, mas a resolução pode demorar até 5 a 7 anos. Contudo, relatou-se disfunção tubular expressiva ao 1 a 2 anos de idade.
4. Não está claro se a NC exige tratamento específico. Se possível, as drogas que causam hipercalciúria devem ser suspensas. A troca ou acréscimo de diuréticos tiazídicos e a suplementação de magnésio em pacientes com displasia broncopulmonar que necessitam de terapia prolongada com diurético podem ser úteis. A monitoração da excreção urinária de cálcio (relação cálcio:creatinina urinária) ajuda a determinar a resposta ao tratamento.

K. A **doença cística do rim** pode resultar de anormalidades no desenvolvimento, como displasia multicística, ou de doenças induzidas geneticamente. O principal diagnóstico diferencial da doença renal cística bilateral no recém-nascido inclui a doença renal policística autossômica recessiva (**DRPAR**), a forma infantil da doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) e doença renal glomerulocística (que em algumas famílias afetada representa uma variante da DRPAD).

1. Na DRPAR, o defeito genético foi mapeado no cromossomo 6p21, que codifica um novo produto protéico denominado fibrocistina ou poliductina. Nos neonatos com DRPAR, os rins estão intensamente aumentados e hiperecogênicos à ultra-sonografia, com um típico aspecto de "tempestade de neve", e há fibrose hepática e/ou ductos biliares dilatados concomitantes. Em contrapartida, geralmente detectam-se cistos macroscópicos nos casos de DRPAD e doença glomerulocística e o fígado é poupado. Os achados clínicos da DRPAR são variáveis e incluem rins aumentados de contorno liso, graus variáveis de disfunção renal, que costuma evoluir para insuficiência renal ao longo do tempo, e hipertensão grave mediada por renina. Os neonatos com envolvimento mais grave podem ter oligoidrâmnio com hipoplasia pulmonar e síndrome de Potter, mas os pacientes que sobrevivem ao período neonatal são assistidos até o transplante renal na segunda infância ou adolescência. A DRPAR está sempre associada a envolvimento do fígado, o qual pode evoluir para insuficiência hepática exigindo transplante na adolescência. O diagnóstico é confirmado por biopsias renal e hepática, a menos que a história familiar seja definitiva.
2. Na DRPAD, o gene PKD1 anormal foi identificado e localizado no braço curto do cromossomo 16, e um segundo gene PKD2 foi localizado no braço longo do cromossomo 4. Esses dois genes são responsáveis pela maioria dos pacientes com DRPAD. As manifestações clínicas incluem massas renais bilaterais, que em geral são menos simétricas do que na DRPAR. Hipertensão também é menos comum do que na DRPAR.
3. Outras síndromes hereditárias que podem se manifestar como doença cística renal incluem esclerose tuberosa, doença de von Hippel-Lindau, displasia torácica asfixiante de Jeune, síndrome oral-facial-digital tipo 1, síndrome renal-braquimesomelia e trissomias do 9, 13 e 18.

L. A decisão de realizar circuncisão baseia-se principalmente em questões culturais ou étnicas. Os dados sobre o risco de ITU, câncer de pênis e proteção contra doenças sexualmente transmissíveis em homens circuncidados *versus* não-circuncidados são insuficientes para recomendar circuncisões rotineiras. As indicações médicas da circuncisão incluem retenção urinária devida a aderências do prepúcio ou fimose estreita. A circuncisão deve ser evitada nos casos de hipospadia, genitália ambígua e distúrbios hemorrágicos (veja o Cap. 23B).

M. Os tumores renais são raros no período neonatal. Incluem o nefroma mesoblástico e a nefroblastomatose. O diagnóstico diferencial inclui outras causas de massas renais (Quadro 31.2).

Leituras Sugeridas

Bailie MD, ed. Renal function and disease. *Clin Perinatol* 1992; 19(1):91–92.

Guignard JP, Drukker A. Clinical neonatal nephrology. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

Moghal NE, Embleton ND. Management of acute renal failure in the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11:207–213.

ENTEROCOLITE NECROSANTE

Eric C. Eichenwald

32

I. **HISTÓRICO.** A **ENTEROCOLITE NECROSANTE (ECN)** é uma síndrome de necrose intestinal aguda de etiologia desconhecida. Sua patogenia é complexa e multifatorial. Nosso conhecimento da fisiopatologia está aumentando à medida que aprendemos mais sobre o papel crucial dos mediadores inflamatórios. A prática clínica atual enfatiza o diagnóstico precoce imediato e a instituição rápida de medidas apropriadas de terapia intensiva.

A. **Epidemiologia.** A ECN é o distúrbio cirúrgico sério mais comum entre recém-nascidos na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) e uma causa significativa de morbidade e mortalidade neonatais.

1. A **incidência** de ECN varia de um centro para outro e de ano para ano dentro de cada centro. Existem ocorrências endêmicas e epidêmicas. Estima-se que ocorram 0,3 a 2,4 casos por 1.000 nascidos vivos. Na maioria dos centros, a ECN ocorre em 2 a 5% de todas as internações na UTIN e em 5 a 10% dos neonatos de muito baixo peso ao nascer (MBPN). Se os neonatos de MBPN que morrem logo forem excluídos e apenas aqueles alimentados forem incluídos, a incidência é de aproximadamente 15%.
2. O sexo, a raça, a geografia, o clima e a estação do ano não parecem desempenhar papéis determinantes na incidência ou evolução da ECN.
3. **Prematuridade** é o maior fator de risco. A diminuição da idade gestacional está associada a aumento do risco de ECN. A idade gestacional média dos recém-nascidos com ECN é 30 a 32 semanas, e em geral eles têm peso apropriado para a idade gestacional. Cerca de 10% dos neonatos com ECN nasceram a termo. A idade pós-natal no início da doença está inversamente relacionada com o peso ao nascer e a idade gestacional, com idade de início média de 12 dias. Mais de 90% dos neonatos foram alimentados antes do início da doença.
4. Os recém-nascidos expostos a cocaína correm risco 2,5 vezes mais alto de apresentar ECN. As propriedades vasoconstritoras e hemodinâmicas da cocaína podem promover isquemia intestinal (veja o Cap. 19).
5. A **mortalidade** global é de 9 a 28%, independentemente das intervenções cirúrgicas ou clínicas. A mortalidade para neonatos com peso < 1.500 g pode alcançar 45%; para aqueles que pesam < 750 g, pode ser bem mais alta. A introdução de protocolos terapêuticos padronizados com critérios de tratamento clínico e intervenção cirúrgica, o alto índice de suspeição para essa doença e os avanços gerais em terapia intensiva neonatal reduziram a taxa de mortalidade. Os neonatos expostos a cocaína que manifestam ECN sofrem incidência significativamente mais alta de gangrena maciça, perfuração e mortalidade do que os neonatos não expostos.
6. Estudos epidemiológicos de casos-controles revelaram que quase todos os fatores de risco previamente descritos para ECN, incluindo distúrbios maternos (p. ex., toxemia), a evolução do recém-nascido (p. ex., asfixia, persistência do canal arterial [PCA] e o tipo de assistência (p. ex., cateterismo arterial umbilical [CAU]), simplesmente descrevem uma população de neonatos de alto risco. Excluindo a exposição a cocaína, nenhum fator materno ou neonatal conhecido, exceto prematuridade, eleva o risco de ECN. Isso sugere que a imaturidade do trato gastrintestinal (GI) é o principal fator de risco.

B. **Patogenia**

1. As **causas** de ECN não estão bem definidas. A ECN é provavelmente uma doença heterogênea que resulta de interações complexas entre lesão da mucosa secundária a uma variedade de fatores (incluindo isquemia, substrato luminal e infecção) e mecanismo(s) protetor(es) precário(s) do hospedeiro em resposta à lesão.
2. O conceito de um **insulto hipóxico ou hemodinâmico,** resultando em vasoconstrição esplâncnica e redução do fluxo mesentérico, induzindo hipoxia da mucosa intestinal e tornando o intestino suscetível a lesão, é há muito considerado fator contributivo na patogenia da ECN. Os achados patológicos da ECN assemelham-se àqueles vistos em indivíduos de mais idade com comprometimento vascular intestinal. Em um número significativo de casos, contudo, nenhum problema hipóxico ou isquêmico é identificado, e a seqüência temporal de eventos não apóia a hipótese de um evento isquêmico isolado.
3. A **alimentação enteral** foi implicada na patogenia da ECN, pois quase todos os neonatos que apresentam ECN foram alimentados. Os fatores estudados incluem a osmolalidade da fórmula, a ausência de fatores imunoprotetores na fórmula e o momento de ocorrência, volume e ritmo das refeições. Mostrou-se que o leite materno possui fatores protetores; contudo, o leite materno sozinho não previne a

ocorrência de ECN. Alguns estudos mostraram que uma introdução muito lenta da alimentação e a prevenção de aumentos grandes do volume de um dia para outro podem reduzir a incidência de ECN. Porém, não identificou-se a taxa exata de incremento da alimentação que predispõe os recém-nascidos à ECN, e ignora-se o mecanismo pelo qual volumes excessivos predisponham à ocorrência de ECN.

4. A **flora microbiológica** envolvida na ECN não é peculiar, pois representa os microrganismos intestinais predominantes presentes no recém-nascido na época de início. Diversos agentes bacterianos e virais foram incluídos no quadro microbiológico que às vezes está associado à ECN, especialmente à ECN epidêmica, mas nenhum foi comprovado como sendo causal. A liberação de endotoxinas e citocinas por proliferação de bactérias colonizantes e fermentação bacteriana com distensão gasosa podem exercer um papel.
5. As evidências favorecem um papel crucial para o **fator ativador plaquetário (FAP)** e outros mediadores inflamatórios na fisiopatologia da ECN. Estudos com animais mostraram que a administração exógena ou maior produção endógena de FAP causa uma necrose intestinal isquêmica patologicamente similar à ECN. Vários fatores podem promover (p. ex., leucotrienos, radicais de oxigênio, fator de necrose tumoral) ou inibir (p. ex., acetil-hidrolase, esteróides, óxido nítrico, prostaciclina) a lesão intestinal induzida por FAP. Os antagonistas do FAP, como a dexametasona e a FAP-acetil-hidrolase, evitam essa necrose histológica. Todos os fatores de risco da ECN — prematuridade, hipoxia, alimentação e bactérias — tendem a aumentar a concentração de FAP circulante ou local. A alta atividade biossintética do tecido intestinal para mediadores inflamatórios (especialmente FAP) o torna particularmente suscetível a necrose.
6. O **exame histopatológico** do tecido após cirurgia ou necropsia mostra que o íleo terminal e o cólon ascendente são as áreas mais freqüentemente acometidas, porém nos casos mais graves todo o intestino pode ser envolvido. Essa localização tem implicações nas seqüelas a longo prazo (veja IV). As lesões patológicas consistem em necrose de coagulação, hipercrescimento bacteriano, inflamação e alterações reparatórias. Tais achados sugerem que a doença é iniciada por isquemia subtotal e comprometimento tecidual gradual, que resultam em invasão bacteriana e inflamação.
7. O uso de **bloqueadores de H2** foi implicado no aumento do risco de ECN em neonatos de extremamente baixo peso ao nascer (EBPN), sugerindo que um ambiente GI ácido poderia ser protetor.

II. DIAGNÓSTICO.

O diagnóstico precoce de ECN é o fator mais importante na determinação do prognóstico. É realizado por observação clínica cuidadosa à procura de sinais inespecíficos nos recém-nascidos de risco.

A. Características clínicas. Há um amplo espectro de manifestações da doença. As manifestações clínicas da ECN dividem-se em sinais sistêmicos e abdominais. A maioria dos neonatos apresenta uma combinação de ambos.

1. **Sinais sistêmicos.** Dificuldade respiratória, apnéia e/ou bradicardia, letargia, instabilidade da temperatura, irritabilidade, recusa alimentar, hipotensão (choque), hipoperfusão periférica, acidose, oligúria, diátese hemorrágica.
2. **Sinais abdominais (entéricos).** Fezes sanguinolentas, distensão ou dor à palpação abdominal, aspirados gástricos (resíduos alimentares), vômitos (de bile, sangue, ou ambos), íleo paralítico (redução ou ausência do borborigmo), eritema ou induração da parede abdominal, massa abdominal localizada persistente ou ascite.
3. A **evolução da doença** varia entre os recém-nascidos. Mais freqüentemente, aparece como um quadro (i) rapidamente progressivo e fulminante de sinais compatíveis com necrose intestinal e sepse ou (ii) paroxístico e lento de distensão abdominal, íleo paralítico e possível infecção. A segunda evolução varia com a rapidez das intervenções terapêuticas e requer monitoração contínua e avaliação preventiva (veja III).

B. Características laboratoriais. O diagnóstico é suspeito a partir do quadro clínico, mas deve ser confirmado por radiografias, cirurgia ou necropsia. Nenhum exame laboratorial é específico de ECN; no entanto, alguns exames são valiosos na confirmação da suspeita diagnóstica.

1. **Exames radiológicos.** A radiografia de abdome com freqüência revela um padrão de gás anormal, compatível com íleo paralítico. Devem-se obter incidências ântero-posterior (AP) e lateral com raios-X transversais à mesa ou em decúbito lateral esquerdo. As radiografias podem evidenciar edema da parede intestinal, uma alça em posição fixa nos filmes seriados, aparecimento de uma massa, pneumatose intestinal (a marca radiológica utilizada para confirmar o diagnóstico), ar na veia porta ou hepática, pneumobilia ou pneumoperitônio. Perfuração intestinal (PI) isolada pode apresentar-se com pneumoperitônio sem outros sinais clínicos.
2. **Exames de sangue.** Trombocitopenia, acidose metabólica persistente e hiponatremia intensa refratária constituem a tríade de sinais mais comuns e ajudam a confirmar o diagnóstico. Medições seriadas da proteína C-reativa (PCR) também são úteis ao diagnóstico e à avaliação da resposta ao tratamento da ECN grave.
3. A **análise das fezes** para sangue e carboidrato tem sido usada a fim de detectar neonatos com ECN, com base nas alterações na integridade intestinal. Embora fezes francamente sanguíneas possam ser uma indicação de ECN, hematoquezia oculta não se correlaciona bem com ECN. A mal-absorção de carboidratos, detectada por um resultado positivo no Clinitest nas fezes, pode ser um indicador freqüente e precoce de ECN dentro do contexto dos sinais citados em A.

C. Os **critérios de estadiamento de Bell**, com a modificação de Walsh e Kleigman, promovem uniformidade do diagnóstico e tratamento com base na intensidade da doença.

1. **Estágio I** (ECN suspeita) — sinais e sintomas clínicos, radiografias sem achados diagnósticos.
2. **Estágio II** (ECN clara) — sinais e sintomas clínicos, pneumatose intestinal na radiografia.
   a. Levemente enfermo.
   b. Moderadamente enfermo com toxicidade sistêmica.
3. **Estágio III** (ECN avançada) — sinais e sintomas clínicos, pneumatose intestinal na radiografia e criticamente enfermo.
   a. PI iminente.
   b. PI demonstrada.

D. **Diagnóstico diferencial**

1. **Pneumonia e sepse** são comuns e freqüentemente associadas a íleo paralítico. Contudo, distensão e dor à palpação abdominais típicas de ECN podem estar ausentes nos recém-nascidos com íleo paralítico não devido a ECN.
2. As **catástrofes abdominais cirúrgicas** incluem malrotação com obstrução (total ou intermitente), malrotação com vólvulo do intestino médio, intussuscepção, úlcera, perfuração gástrica e trombose de vasos mesentéricos (veja o Cap. 26F). A apresentação clínica desses distúrbios pode superpor-se à da ECN. Em alguns casos, o diagnóstico é definido apenas no momento da laparotomia exploradora.
3. **PI isolada** é uma entidade clínica distinta que ocorre em aproximadamente 2% dos neonatos de EBPN. Freqüentemente, se apresenta como pneumoperitônio assintomático, mas pode haver outras anormalidades clínicas e laboratoriais. A PI tende a ocorrer em uma idade pós-natal menor que a ECN, e não está associada à alimentação. O risco de PI é aumentado por exposição precoce a glicocorticóides e pelo tratamento com indometacina da PCA. O tratamento concomitante com glicocorticóides e indometacina eleva sobremodo o risco de PI.
4. A **enterocolite infecciosa** é rara nessa população, mas deve ser considerada se houver diarréia. As espécies de *Campylobacter* estiveram associadas a diarréia sanguinolenta no recém-nascido. Tais neonatos não apresentam nenhum outro sinal sistêmico ou entérico de ECN.
5. Diversas formas de **doença metabólica hereditária** (p. ex., galactosemia com sepse por *Escherichia coli*) podem causar acidose profunda, choque e vômitos e, no início, confundirem-se com alguns sinais de ECN.
6. A **colite alérgica** grave pode manifestar-se com distensão abdominal e fezes sanguinolentas. Em geral, esses neonatos exibem bom estado geral, e suas radiografias de abdome e exames laboratoriais são normais.
7. **Intolerância alimentar** é um problema comum porém mal definido em neonatos prematuros. A despeito da função GI *in utero* adequada, alguns bebês prematuros terão períodos de aumento dos resíduos gástricos e distensão abdominal associados ao aumento da alimentação. Pode ser difícil diferenciar entre esse problema e ECN. Uma avaliação cautelosa por suspensão da alimentação enteral e administração de líquidos intravenosos e antibióticos por 48 a 72 horas pode estar indicada até que esse distúrbio benigno seja distinguível de ECN.

E. **Outras considerações diagnósticas**

1. Como as manifestações iniciais muitas vezes são inespecíficas, um **alto índice de suspeição** é a conduta mais fidedigna para o diagnóstico precoce. Deve-se considerar o conjunto da anamnese, exame físico e achados laboratoriais no contexto da evolução clínica de cada neonato. Sinais clínicos ou achados laboratoriais isolados freqüentemente indicam a necessidade de avaliar o diagnóstico diferencial cuidadosamente, a despeito da preocupação óbvia com ECN.
2. **Diarréia** é uma apresentação incomum da ECN na ausência de fezes sanguinolentas. Esse sinal deve falar contra ECN.
3. Os **achados radiográficos** freqüentemente são sutis e confusos. Por exemplo, a perfuração de uma víscera abdominal nem sempre causa pneumoperitônio, e, por outro lado, o pneumoperitônio não necessariamente indica perfuração abdominal por ECN. Uma revisão seriada das radiografias com um radiologista pediátrico é indicada para auxiliar a interpretação e planejar futuros exames apropriados.

III. MANEJO

A. **Manejo clínico imediato** (Quadro 32.1). O tratamento deve começar imediatamente quando sinais sugestivos de ECN estão presentes. A assistência baseia-se em medidas de terapia intensiva e na antecipação dos problemas em potencial.

1. **Função respiratória.** Deve-se realizar avaliação rápida do estado ventilatório (exame físico, gasometria arterial) e, se necessário, instituir oxigênio suplementar e suporte ventilatório mecânico.
2. **Função cardiovascular.** Deve-se realizar avaliação rápida do estado circulatório (exame físico, pressão arterial) e, se necessário, instituir suporte circulatório. Pode-se expandir o volume com solução salina a 0,9% ou plasma fresco congelado (10 mL/kg). Suporte farmacológico pode ser necessário; nesse casos, utilizamos doses baixas de dopamina (3 a 5 μg/kg por minuto) a fim de otimizar o efeito no fluxo sanguíneo esplâncnico e renal. Colapso circulatório iminente muitas vezes se reflete em queda da perfusão e oxigenação, embora a pressão arterial possa ser mantida. A monitoração intra-arterial

QUADRO 32.1 Manejo da Enterocolite Necrosante

Critérios de estadiamento de Bell	Diagnóstico	Manejo (presumindo atenção rotineira ao ressuscitamento respiratório, cardiovascular e hematológico)
Estágio I (ECN suspeita)	Sinais e sintomas clínicos Radiografia não diagnóstica	DZ com líquidos IV Drenagem nasogástrica HC, eletrólitos, RATU a cada 6–8 h × 48 h Hemocultura Pesquisa de heme e Clinitest nas fezes Ampicilina e gentamicina × 48 horas
Estágio III (ECN clara)	Sinais e sintomas clínicos Pneumatose intestinal na radiografia	DZ com nutrição parenteral (por CVC após exclusão de sepse) Drenagem nasogástrica HC, eletrólitos, RATU (AP e lateral) a cada 6–8 h × 48–72 h, depois SOS Hemocultura Pesquisa de heme e Clinitest nas fezes Ampicilina, gentamicina e clindamicina × 14 dias Parecer da cirurgia
Estágio III (ECN avançada)	Sinais e sintomas clínicos Criticamente enfermo Pneumatose intestinal ou pneumoperitônio na radiografia	DZ com nutrição parenteral (por CVC após exclusão de sepse) Drenagem nasogástrica HC, eletrólitos, RATU (AP e lateral) a cada 6–8 h × 48–72 h, depois SOS Pesquisa de heme e Clinitest nas fezes Ampicilina, gentamicina e clindamicina × 14 dias Parecer da cirurgia, com intervenção se indicada: Ressecção com enterostomia ou anastomose primária Em casos selecionados (geralmente < 1.000 g e instável), drenagem à beira do leito com anestesia local

AP = ântero-posterior; CVC = cateter venoso central; DZ = dieta zero; HC = hemograma completo; RATU = radiografia do abdome, trato urinário.

da pressão arterial freqüentemente é necessária, porém a proximidade das artérias umbilicais da circulação mesentérica impede o uso desses vasos. Na verdade, deve-se remover prontamente qualquer cateter arterial umbilical e instalar cateteres arteriais periféricos. Monitoração adicional da pressão venosa central (PVC) pode tornar-se imprescindível se houver necessidade de suporte farmacológico adicional da circulação ou de um miocárdio insuficiente (veja o Cap. 17).

3. **Função metabólica.** A acidose metabólica intensa geralmente responde à expansão do volume, mas pode exigir tratamento com bicarbonato de sódio (2 mEq/kg). O pH e o nível de lactato sanguíneos devem ser monitorados estreitamente; ademais, os níveis séricos de eletrólitos e a função hepática são acompanhados. Também deve-se monitorar a glicemia.
4. **Nutrição.** Toda a alimentação GI é suspensa, e o intestino é descomprimido por aspiração através de sonda nasogástrica. Institui-se nutrição parenteral (NP) através de veia periférica tão logo possível, com a meta de fornecer 90 a 110 cal/kg por dia, depois que as soluções de aminoácidos e Intralipid forem toleradas. Um cateter venoso central quase sempre é necessário para fornecer uma taxa calórica adequada ao recém-nascido de MBPN. Aguardamos para instalar um cateter central com essa finalidade até que as hemoculturas estejam negativas por 2 a 5 dias, e nesse ínterim realizamos NP periférica.
5. **Doenças infecciosas.** Devem-se obter amostras de sangue, urina, fezes e líquido cefalorraquidiano (LCR), analisá-las cuidadosamente à procura de indícios de infecção e enviá-las para cultura e antibiograma. Nossa rotina inclui a prescrição de antibióticos de amplo espectro tão logo possível, como ampicilina, gentamicina e clindamicina, para cobrir a maior parte da flora entérica. A piperacilina-tazobactam (Zosyn) tem sido utilizada recentemente por seu amplo espectro e pela possibilidade de em-

pregar um só agente. Com a variação das sensibilidades aos antibióticos, devem-se conhecer a flora predominante na UTIN, o microrganismo implicado na ECN e seus padrões de resistência e ajustar a antibioticoterapia de acordo. As fezes devem ser avaliadas à procura de microrganismos resistentes aos aminoglicosídios. A antibioticoterapia é ajustada segundo os resultados das culturas, porém apenas 10 a 40% das hemoculturas serão positivas, exigindo cobertura ampla contínua na maioria dos casos. Nos neonatos que precisam de cirurgia, culturas do líquido peritoneal também podem ajudar a definir um esquema apropriado de antibióticos. O tratamento geralmente é mantido por 14 dias. Não há evidências em favor do uso de antibióticos enterais.

6. **Aspectos hematológicos.** Sempre indica-se análise do hemograma completo, com a contagem diferencial e o esfregaço sanguíneo. Recorremos a transfusões de plaquetas para corrigir a trombocitopenia grave e de concentrado de hemácias para manter o hematócrito acima de 35%. O tempo de protrombina, o tempo parcial de tromboplastina, o fibrinogênio e a contagem plaquetária devem ser avaliados para evidências de coagulação intravascular disseminada. Usa-se plasma fresco congelado para tratar os problemas da coagulação.
7. **Função renal.** Oligúria com freqüência acompanha hipotensão e hipoperfusão iniciais da ECN; a medição do débito urinário é essencial. Além disso, devem-se monitorar os níveis séricos de uréia, creatinina e eletrólitos. Deve-se prever a ocorrência de insuficiência renal iminente por necrose tubular aguda, necrose de coagulação ou acidente vascular e ajustar a hidratação intravenosa (veja o Cap. 31).
8. **Função neurológica.** A avaliação do estado do recém-nascido é difícil dado o grau da enfermidade, mas deve-se estar alerta aos problemas associados de meningite e hemorragia intraventricular. Crises epilépticas podem advir desses problemas ou das perturbações metabólicas associadas à ECN. Tais complicações devem ser previstas e prontamente reconhecidas e tratadas.
9. **Função GI.** Usam-se o exame físico e radiografias seriadas (a cada 6 a 8 horas durante os primeiros 2 a 3 dias) para avaliar a lesão GI ativa. A menos que ocorra perfuração ou a necrose de espessura total desencadeie peritonite grave, o tratamento permanece clínico. Contudo, a avaliação da necessidade de intervenção cirúrgica é uma questão importante e complexa da assistência (veja III.B).
10. **Apoio à família.** Toda família com um bebê na UTIN pode sentir-se esmagada pela crise. Os neonatos com ECN apresentam um desafio particular porque a doença muitas vezes causa deterioração súbita "sem razão aparente". Ademais, a possibilidade de intervenção cirúrgica iminente, a alta mortalidade e o prognóstico incerto tornam a situação muito difícil para os pais. A equipe de assistência deve compartilhar as informações de maneira cuidadosa e preventiva visando estabelecer uma aliança de confiança com a família.

B. **Intervenção cirúrgica**

1. Deve-se obter **parecer imediato** de um cirurgião pediátrico. Isso permitirá que o cirurgião se familiarize com o caso e ofereça sua própria avaliação especializada. Se um cirurgião pediátrico não estiver disponível, o neonato deve ser transferido para um centro que disponha do especialista.
2. Em geral, concorda-se que a **perfuração GI** é indicação de intervenção. Infelizmente, não existem indícios fidedignos ou absolutos de perfuração iminente; portanto, monitoração estreita é essencial. A perfuração ocorre em 20 a 30% dos pacientes, geralmente 12 a 48 horas após o início da ECN, mas pode ocorrer mais tarde. Em alguns casos, a ausência de pneumoperitônio na radiografia de abdome adia o diagnóstico, e a paracentese ajuda a defini-lo. Em geral, um recém-nascido com distensão abdominal crescente, massa abdominal e piora do quadro clínico a despeito do tratamento clínico ou uma alça fixa persistente em radiografias seriadas pode ter sofrido perfuração e exigirá intervenção cirúrgica.
3. A **necrose de espessura total do trato GI** pode exigir intervenção cirúrgica, porém é difícil estabelecer esse diagnóstico na ausência de perfuração. Na maioria dos casos, o neonato com necrose intestinal terá sinais de peritonite, como ascite, massa abdominal, eritema da parede abdominal, induração, trombocitopenia persistente, choque progressivo com perdas para o terceiro espaço ou acidose metabólica persistente. Uma paracentese pode identificar esses pacientes antes que ocorra perfuração.
4. A base do **tratamento cirúrgico** é ressecção com enterostomia, porém a ressecção com anastomose primária é oportuna em casos selecionados. Na cirurgia, o objetivo é excisar o intestino necrótico, porém preservando a maior extensão possível do intestino. O líquido peritoneal é examinado para sinais de infecção e enviado para cultura, o intestino necrótico é ressecado e enviado para confirmação patológica e as extremidades intestinais viáveis são exteriorizadas como estomas. Todos os pontos de intestino acometido são registrados, esteja ou não a remoção indicada. Se houver comprometimento extenso, pode-se realizar uma cirurgia de "segunda inspeção" dentro de 24 a 48 horas para definir se quaisquer áreas que pareciam necróticas na verdade são viáveis. A extensão e as áreas de intestino removido são registradas. Se grandes áreas forem ressecadas, registram-se a extensão e a posição do intestino remanescente, pois esses dados influenciarão o prognóstico a longo prazo. Em cerca de 14% dos neonatos com esse distúrbio, encontra-se ECN total (necrose intestinal do duodeno ao reto). Nesses casos, a mortalidade é quase integral.
5. Mais recentemente, a **drenagem peritoneal** tem sido considerada em um grupo seleto de recém-nascidos. Em neonatos de EBPN (< 1.000 g) e bebês extremamente instáveis, a drenagem peritoneal sob

anestesia local pode ser uma opção de tratamento. Em muitos casos, essa medida contemporiza a laparotomia até que o recém-nascido esteja mais estável, e em alguns casos não há mais necessidade de procedimento cirúrgico. Um estudo randomizado recente de laparotomia *versus* drenagem peritoneal na ECN com perfuração mostrou ausência de diferenças significativas na sobrevida e na duração da NP ou da estadia hospitalar entre os dois procedimentos. Contudo, outros estudos sugeriram pior prognóstico a longo prazo nos neonatos com ECN tratados por apenas drenagem peritoneal; portanto, a conduta cirúrgica ideal continua a ser controversa.

C. **Manejo a longo prazo.** Depois que o neonato foi estabilizado e tratado eficazmente, reintroduz-se a alimentação. Em geral, começamos esse processo após 2 semanas de tratamento por interrupção da descompressão nasogástrica. Se o recém-nascido conseguir tolerar suas próprias secreções, a alimentação é iniciada muito lentamente enquanto a nutrição parenteral é reduzida gradualmente. Não existem dados conclusivos sobre o melhor método ou tipo de alimentação, mas o leite materno parece ser mais bem tolerado e é preferível. A ocorrência de estreitamentos pode complicar os planos alimentares. A incidência de ECN recorrente é de 4% e parece ser independente do tipo de tratamento. A doença recorrente deve ser tratada de maneira igual à anterior e costuma responder do mesmo modo. Caso tenha havido necessidade de intervenção cirúrgica e uma ileostomia ou colostomia tenha sido criada, pode-se realizar reanastomose intestinal eletivamente após um período adequado de resolução. Antes da reanastomose, obtém-se exame de contraste do intestino distal para pesquisar a presença de um estreitamento, que poderá ser ressecado no momento do fechamento da ostomia.

IV. **PROGNÓSTICO.** Poucos estudos detalhados e precisos estão disponíveis sobre o prognóstico. Nos casos não complicados de ECN, o prognóstico a longo prazo pode ser comparável ao de outros neonatos de baixo peso ao nascer; contudo, aqueles com ECN nos estágios IIB e III sofrem incidência mais alta de atraso do crescimento (atraso no crescimento do perímetro cefálico é o mais preocupante). A ECN que exige intervenção cirúrgica pode ter seqüelas mais graves, incluindo aumento da morbidade e mortalidade secundário a infecção, insuficiência respiratória, doença hepática associada à NP, raquitismo e atraso significativo do desenvolvimento.

A. As **seqüelas** da ECN podem estar diretamente relacionadas com o processo patológico ou a assistência prolongada na UTIN que muitas vezes é necessária para tratá-la. As seqüelas GI incluem estreitamentos, fístulas entéricas, síndrome do intestino curto, mal-absorção e diarréia crônica, síndromes de *dumping* relacionadas com perda do íleo terminal e da valva ileocecal, perdas hidroeletrolíticas com desidratação rápida e hepatite ou colestase relacionada com NP prolongada. Estreitamentos ocorrem em 25 a 35% dos pacientes com ou sem cirurgia e são mais comuns no intestino grosso. Nem todos os estreitamentos são clinicamente significativos. A síndrome do intestino curto ocorre em 10 a 20% dos casos após o tratamento cirúrgico. As seqüelas metabólicas abrangem atraso do crescimento, doença óssea metabólica e problemas relacionados com a função do sistema nervoso central (SNC) no recém-nascido de MBPN.

B. **A prevenção da ECN é o objetivo final.** Infelizmente, esse objetivo é mais bem alcançado apenas mediante a prevenção do nascimento prematuro. Se a prematuridade for inevitável, diversas estratégias preventivas podem ser benéficas.

1. **Indução de maturação GI.** A incidência de ECN é significativamente reduzida após terapia pré-natal com esteróides.
2. **Alteração do estado imunológico do intestino.** As imunoglobulinas orais podem ter benefício em potencial, e em um estudo a suplementação de imunoglobulina A (IgA) e imunoglobulina G (IgG) nas refeições reduziu a incidência de ECN. O leite materno contém muitos fatores imunoprotetores; porém, nenhum estudo demonstrou de maneira convincente que o leite materno sozinho pode prevenir a ECN, embora sua incidência seja menor nos neonatos prematuros alimentados com este leite.
3. **Otimização da alimentação enteral** (veja o Cap. 10). A introdução muito lenta da alimentação pode ser útil, porém mais dados são necessários. Em modelos de animais, mostrou-se que alimentos com ácidos graxos poliinsaturados são protetores.
4. **Redução ou antagonismo dos mediadores inflamatórios.** Como muitos dos fatores associados à ECN promovem aumento das concentrações de FAP e da subseqüente cascata de inflamação resultando em lesão intestinal, estudos clínicos dos antagonistas orais de FAP poderão demonstrar redução da incidência e intensidade de ECN.
5. A **administração enteral de probióticos** é uma abordagem nova e promissora à prevenção da ECN. Os probióticos fornecidos a neonatos pré-termo podem ajudar a normalizar a colonização pela microflora intestinal. Estudos randomizados pequenos mostraram diminuição da incidência e intensidade da ECN em neonatos que receberam probióticos (p. ex., *Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium bifidus*) em comparação com controles. Há estudos em andamento para determinar quais microrganismos são mais eficazes e a segurança a curto e longo prazos dessa modalidade terapêutica.

Leituras Sugeridas

Hammerman C, Kaplan M. Germ warfare: Probiotics in defense of the premature gut. *Clin Perinatol* 2004; 31:489–500.

Moss R, Dimmitt RA, Barnhart DC, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 2006; 354:2225–2234.
Muguruma K, Gray PW, Tjoelker LW, et al. The central role of PAF in necrotizing enterocolitis development. *Adv Exp Med Biol* 1997; 407:379.

33 EMERGÊNCIAS CIRÚRGICAS NO RECÉM-NASCIDO

Steven A. Ringer e Anne R. Hansen

I. DISTÚRBIOS CIRÚRGICOS FETAIS

A. Polidrâmnio (volume de líquido amniótico > 2 L) ocorre em 1 em 1.000 nascimentos.

1. Obstrução gastrintestinal (GI) (incluindo atresia esofágica [AE]) é a causa cirúrgica mais freqüente de polidrâmnio.
2. Outras causas incluem defeitos da parede abdominal (onfalocele e gastrosquise), anencefalia, hérnia diafragmática, diabetes materno com resultante hiperglicemia e glicosúria fetais e outros distúrbios que comprometem a capacidade fetal de concentrar a urina, cordão umbilical nucal apertado e outras causas de deficiência da deglutição fetal e morte fetal.
3. Todas as mulheres suspeitas de polidrâmnio devem ter um exame de ultra-sonografia. Em mãos experientes, é o exame de escolha para o diagnóstico de obstrução intestinal, defeitos da parede abdominal e hérnia diafragmática, bem como de anormalidades que induzem incapacidade da deglutição fetal.
4. Se a obstrução intestinal for diagnosticada no período antenatal e não houver preocupação com distocia, o parto vaginal é aceitável. Deve-se obter um parecer da cirurgia pediátrica antes do parto.

B. Oligoidrâmnio está associado a extravasamento de líquido amniótico, restrição do crescimento intra-uterino, pós-maturidade, sofrimento fetal, disgenesia ou agenesia renal (síndrome de Potter; veja o Cap. 31). Se a duração do oligoidrâmnio for prolongada, é importante prever comprometimento respiratório nesses neonatos, pois um volume adequado de líquido amniótico geralmente é essencial para o desenvolvimento pulmonar normal, sobretudo durante o segundo trimestre de gestação. A intensidade da hipoplasia pulmonar correlaciona-se com o grau e a duração de oligoidrâmnio.

C. A **peritonite meconeal** pode ser diagnosticada no período pré-natal por ultra-sonografia, tipicamente vista como áreas de calcificação espalhadas por todo o abdome. Após o nascimento, as calcificações são confirmadas por radiografia simples do abdome. Em geral, decorre de perfuração antenatal do trato intestinal; portanto, é vista mais comumente em associação a uma lesão congênita que cause obstrução intestinal, seja anatômica ou funcional (veja V.A).

D. A **ascite fetal** (veja VII) geralmente está associada a anomalias do trato urinário (p. ex., obstrução do trato urinário inferior devida a válvulas de uretra posterior). Outras causas incluem doença hemolítica do recém-nascido, qualquer anemia grave (p. ex., α-talassemia), peritonite, obstrução do ducto torácico, cardiopatias, obstrução da veia porta ou hepática, hepatite e infecção congênita (p. ex., infecções TORCH; veja o Cap. 23), bem como outras causas de hidropisia fetal (veja o Cap. 18). Após o nascimento, pode-se encontrar ascite na síndrome nefrótica congênita. Uma ultra-sonografia pré-natal precisa é importante tendo em vista o potencial da cirurgia fetal para minimizar a lesão do parênquima renal através de descompressão da bexiga ou de um rim hidronefrótico (veja os Caps. 1 e 31).

E. Distocia pode advir de hidrocefalia fetal, obstrução intestinal, defeito da parede abdominal, anomalias geniturinárias ou ascite fetal (veja I.D).

F. Cirurgia fetal. O potencial de intervenção cirúrgica durante a vida fetal continua a desenvolver-se. Depende intensamente da disponibilidade de técnicas diagnósticas pré-natais precisas e da experiência na caracterização correta dos distúrbios, incluindo o uso de ultra-som e de ressonância magnética (RM) rápida.

Os avanços na assistência obstétrica e anestésica também contribuíram para a realização de procedimentos *in utero*. A mãe deve ser assistida cuidadosamente durante uma anestesia que muitas vezes é longa e imprevisível. Criaram-se medicamentos que reduzem a irritabilidade uterina e maximizam as garantias de que o útero será mantido sem contrações durante e após o procedimento. Os critérios para consideração de um procedimento incluem os seguintes:

1. As considerações éticas são importantes, incluindo a ponderação do risco para o feto *versus* a dor ou lesão em potencial para a mãe, além do impacto à família como um todo.
2. **Viabilidade técnica**
3. **Gravidade do estado fetal.** No início, a maioria dos casos consistia em distúrbios que ameaçavam a vida porque causavam morte *in utero*, ou impossibilitavam a vida pós-natal se o bebê nascesse sem reparo. Atualmente, os casos são considerados mesmo quando não há risco de vida, mas o distúrbio é grave e progressivo (como o crescimento de um grande tumor que obstrui parcialmente as vias respiratórias fetais), ou as conseqüências do distúrbio pioram progressivamente (como hidropisia devida a um teratoma volumoso).

4. **Recursos necessários.** A assistência da mãe, do feto e do recém-nascido em potencial durante a cirurgia, no período pós-operatório imediato e após o nascimento deve estar disponível em proximidade segura à instituição onde a cirurgia é realizada.

A cirurgia fetal tem sido utilizada com sucesso para remoção de uma massa torácica crescente, como malformação adenomatóide do pulmão ou seqüestro broncopulmonar. Outras lesões de massa como teratoma sacrococcígeo, quando diagnosticadas *in utero*, foram tratadas com excisão ou por ablação a *laser* dos vasos nutrícios guiada por fetoscopia, resultando em involução. A obstrução uretral fetal progressiva foi minorada pela instalação de derivações ou fulguração das válvulas de uretra posterior. De modo semelhante, a ablação fetoscópica a *laser* de vasos conectores foi bem-sucedida no tratamento da síndrome de transfusão fetofetal ou da perfusão arterial reversa gemelar (PARG). A correção cirúrgica fetal de meningomielocele é uma área de atuação em rápida evolução.

Os procedimentos fetais bem-sucedidos que temos realizado incluem o **tratamento intraparto *ex utero*** (EXIT) para obstruções complexas das vias respiratórias e hérnia diafragmática congênita complexa, dilatação da valva aórtica para estenose aórtica crítica, septostomia atrial ou colocação de *stent* para um septo atrial intacto na síndrome do coração esquerdo hipoplásico, fotocoagulação vascular na síndrome de transfusão fetofetal ou síndrome PARG e derivação vesical percutânea na obstrução da saída da bexiga. As indicações de intervenção fetal continuam a evoluir e mudar.

II. DISTÚRBIOS CIRÚRGICOS PÓS-NATAIS

A. **Dificuldade respiratória** (veja IV.B e C; e os Caps. 4 e 24). Embora a maioria das etiologias de dificuldade respiratória seja tratada clinicamente, alguns distúrbios respiratórios exigem intervenção cirúrgica.
   1. Hérnia diafragmática (veja IV.B).
   2. Atresia das cóanas (veja IV.C.6).
   3. Fendas laringotraqueais (veja IV.C.3).
   4. Agenesia de traquéia.
   5. AE com ou sem fístula traqueoesofágica (FTE) (veja IV.A).
   6. Enfisema lobar congênito.
   7. Malformação adenomatóide cística do pulmão.
   8. Comunicação traqueobrônquica biliar (raríssima).

B. **Abdome escafóide**
   1. Hérnia diafragmática (veja IV.B).
   2. AE sem FTE (veja IV.A).

C. **Excesso de muco e saliva:** AE com ou sem FTE (veja IV.A).

D. **Distensão abdominal:** pode advir de pneumoperitônio ou obstrução intestinal (mecânica ou funcional).
   1. **Pneumoperitônio:** qualquer perfuração do intestino pode causar pneumoperitônio (Cap. 32).
      a. Qualquer parte do trato GI pode perfurar-se por uma variedade de razões, incluindo falha da integridade da parede intestinal (p. ex., enterocolite necrosante ou isquemia localizada do estômago associada a alguns medicamentos, como indometacina), pressão excessiva (p. ex., obstrução, FTE ou instrumentação [isto é, com sonda nasogástrica]). A perfuração do estômago está associada a grandes quantidades de ar livre intra-abdominal. Extravasamento ativo de ar requer fechamento cirúrgico urgente. Pode ser necessário aspirar o ar da cavidade abdominal para aliviar a dificuldade respiratória antes do reparo cirúrgico definitivo.
      b. Ar proveniente de extravasamento pulmonar pode dissecar até a cavidade peritoneal de neonatos sob ventilação mecânica. O tratamento do pneumoperitônio oriundo de extravasamento de ar pulmonar deve concentrar-se no distúrbio pulmonar.
   2. **Obstrução intestinal**
      a. A AE com FTE (veja IV.A) pode apresentar-se como distensão abdominal. A obstrução do intestino proximal (p. ex., atresia duodenal total) causa distensão rápida do quadrante superior esquerdo. A obstrução do intestino distal causa distensão mais generalizada, variando segundo a localização da obstrução.
      b. A progressão normal da coluna de ar vista em uma radiografia do abdome é a seguinte: 1 hora após o nascimento, o ar transpôs o estômago e alcançou o jejuno proximal; 3 horas após o nascimento, o ar está no ceco; e 8 a 12 horas após o nascimento, está no retossigmóide. Essa progressão é mais lenta no neonato prematuro.

E. **Vômitos.** As causas de vômitos são diferenciadas pela presença ou ausência de bile.
   1. **Vômitos biliosos.** A presença de vômito tinto de bile no recém-nascido deve ser tratada como uma emergência ameaçadora à vida, pois pelo menos 20% desses neonatos necessitam de intervenção cirúrgica imediatamente após a avaliação. Deve-se obter um parecer da cirurgia imediatamente. A menos que o recém-nascido esteja clinicamente instável, deve-se obter uma seriografia do trato gastrintestinal superior tão logo possível.

      Obstrução intestinal pode advir de malrotação com ou sem vólvulo; atresia duodenal, jejunal, ileal ou colônica; pâncreas anular; doença de Hirschsprung; artéria mesentérica superior aberrante; veia porta pré-duodenal; bandas peritoneais; persistência do ducto onfalomesentérico; ou duplicação duodenal.

      Às vezes observam-se vômitos tintos de bile em recém-nascidos sem obstrução intestinal que têm motilidade reduzida (veja 2c). Nesses casos, os vômitos biliosos ocorrem apenas uma ou duas vezes e

apresentam-se sem distensão abdominal. Contudo, um distúrbio não-cirúrgico é um diagnóstico de exclusão: vômitos biliosos significam malrotação, até prova em contrário.

2. **Vômitos não-biliosos**
   a. Volume excessivo da alimentação.
   b. Intolerância ao leite (humano ou fórmula).
   c. Motilidade reduzida.
      i. Prematuridade.
      ii. Exposição antenatal a $MgSO_4$ ou narcóticos.
      iii. Sepse com íleo paralítico.
      iv. Lesão do sistema nervoso central (SNC).
   d. Lesão proximal à ampola de Vater.
      i. Estenose pilórica.
      ii. Estenose duodenal superior.
      iii. Pâncreas anular (raro).

F. **Ausência de eliminação de mecônio.** Pode ocorrer em neonatos enfermos e/ou prematuros com redução da motilidade intestinal. Também pode advir dos seguintes distúrbios:
   1. Ânus imperfurado.

G. **Ausência de eliminação de fezes transicionais** após a eliminação de mecônio.
   1. Vólvulo.
   2. Malrotação.

H. **Hematêmese ou hematoquezia**
   1. **Distúrbios não-cirúrgicos:** muitos pacientes com hematêmese, e a maioria daqueles com **hematoquezia** (fezes sanguinolentas), têm um distúrbio não-cirúrgico. O diagnóstico diferencial abrange:
      a. Intolerância/alergia ao leite (em geral, alergia à proteína do leite de vaca).
      b. Instrumentação (p. ex., sonda nasogástrica, tubo endotraqueal).
      c. Sangue materno deglutido.
         i. Às vezes, o recém-nascido deglute sangue materno durante o parto e nascimento. Essa possibilidade é confirmada pelo teste de Apt, realizado no sangue aspirado do estômago neonatal (veja XI.C e o Cap. 26A).
         ii. Em neonatos alimentados ao seio, se o sangue obtido do estômago do recém-nascido for de adulto, a inspeção das mamas da mãe ou do leite expresso pode revelar a fonte de sangue. A aspiração do conteúdo do estômago do neonato após uma mamada obterá mais provavelmente leite para testes. Em bebês alimentados ao seio, sangue microscópico ou macroscópico observado vários dias após o nascimento nos vômitos ou nas fezes pode decorrer de sangue deglutido durante a amamentação na presença de rachaduras nos mamilos maternos. A inspeção das mamas da mãe ou do leite expresso geralmente é diagnóstica. Do contrário, aspire o conteúdo do estômago do recém-nascido após uma mamada e envie o leite recém-deglutido para um teste de Apt.
   2. **Distúrbios cirúrgicos** que produzem hematêmese e fezes sanguinolentas:
      a. Enterocolite necrosante (causa mais freqüente de hematêmese e fezes sanguinolentas em neonatos prematuros; veja o Cap. 32).
      b. Úlceras gástricas ou duodenais (devidas a estresse, tratamento com esteróides).
      c. Distúrbios da coagulação, incluindo coagulação intravascular disseminada (CIVD), omissão da injeção pós-natal de vitamina K (veja o Cap. 26B).
      d. Obstrução GI: sinal tardio, levanta a suspeita de ameaça ou necrose do intestino.
      e. Vólvulo.
      f. Intussuscepção.
      g. Pólipos, hemangiomas.
      h. Divertículo de Meckel.
      i. Duplicações do intestino delgado.
      j. Aneurisma cirsóide.

I. **Massas abdominais** (veja IX).
   1. Anomalias geniturinárias, incluindo distensão da bexiga (veja VII e o Cap. 31).
   2. Hepatoesplenomegalia: pode ser confundida com outras massas; requer avaliação clínica.
   3. Tumores (veja VIII).

J. **Tocotraumatismo** (veja o Cap. 20).
   1. Fratura de clavícula/úmero (veja o Cap. 28).
   2. Hemorragia intracraniana (veja o Cap. 27B).
   3. Laceração de órgãos sólidos — fígado, baço.
   4. Transecção da medula espinhal com tetraplegia.

III. LESÕES QUE ORIGINAM DIFICULDADE RESPIRATÓRIA

A. **AE e FTE.** Pelo menos 85% dos recém-nascidos com AE também têm FTE. Pode-se suspeitar de atresia esofágica pura e fístula traqueoesofágica com fístula proximal na ultra-sonografia pré-natal pela ausência de bolha gástrica.

1. A **apresentação pós-natal** depende da presença ou ausência de uma FTE e da sua localização.
   a. Os recém-nascidos freqüentemente apresentam-se com salivação excessiva e vômitos logo após as mamadas. Eles podem ter dificuldade respiratória em virtude de:
      i. Obstrução das vias respiratórias por secreções excessivas.
      ii. Comprometimento da capacidade respiratória devido a elevação do diafragma secundária a distensão abdominal.
      iii. Refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago distal e daí para os pulmões através da fístula.
   b. Se não houver fístula, ou se ela conectar a traquéia com o esôfago proximal à atresia, o exame radiográfico não detectará gás GI, e o abdome será escafóide. A dificuldade respiratória é menos aguda.
   c. FTE sem AE (fístula do tipo em H) é raríssima e geralmente apresenta-se após o período neonatal. O diagnóstico é sugerido por história de pneumonias freqüentes ou dificuldade respiratória relacionada temporariamente com as refeições.
2. **Diagnóstico**
   a. A **AE** é diagnosticada pela incapacidade de introduzir um cateter até o estômago. Introduz-se o cateter dentro do esôfago, até que se encontra resistência. Então, injeta-se ar dentro do cateter enquanto ausculta-se (para detectar ausência de ar) sobre o estômago. O diagnóstico é confirmado por radiografias que mostram o cateter enrolado na bolsa esofágica superior. Radiografias simples podem demonstrar uma bolsa esofágica superior cega e distendida com ar, que é incapaz de seguir para dentro do estômago. (Também podem mostrar anomalias vertebrais associadas da coluna cervical ou torácica superior.) A injeção de 50 mL de ar através do cateter sob fluoroscopia pode mostrar dilatação e relaxamento da bolsa superior, desse modo evitando a necessidade de exames com contraste.
   b. **Fístula do tipo em H.** Esse distúrbio muitas vezes é demonstrado pela administração de meio de contraste hidrossolúvel não-iônico (Omnipaque) durante cinefluoroscopia. O exame definitivo é composto por broncoscopia e esofagoscopia de fibra óptica combinadas, com introdução de um cateter-balão fino da traquéia para o esôfago. A fístula em H geralmente situa-se em um ponto alto da traquéia (área cervical).
3. **Questões e anomalias associadas.** Muitos neonatos com FTE e AE têm baixo peso ao nascer. Cerca de 20% deles são prematuros (cinco vezes a incidência habitual) e outros 20% são pequenos para a idade gestacional (oito vezes a incidência habitual). Pode haver outras anomalias, como anormalidades cromossômicas e a associação VACTERL: defeitos **V**ertebrais, **Â**nus imperfurado, defeitos **C**ardíacos, **FTE** com AE, displasia ou defeitos **R**enais ou anomalias dos membros (em inglês, ***L**imb*).
4. **Manejo.** O manejo pré-operatório visa reduzir o risco de aspiração e prevenção de distensão gasosa do trato GI por passagem da pressão positiva da traquéia para o esôfago.
   a. Deve-se instalar uma sonda de aspiração com múltiplos orifícios terminais (Replogle) na bolsa proximal e ligar a aspiração intermitente imediatamente após o diagnóstico ser definido.
   b. A cabeceira do leito deve ser elevada em 45 graus para diminuir o refluxo do conteúdo gástrico para dentro da fístula e a aspiração das secreções orais, que podem se acumular na bolsa esofágica proximal.
   c. Se possível, deve-se evitar ventilação mecânica nesses neonatos até que a fístula seja controlada porque a pressão positiva pode causar distensão abdominal acentuada, comprometendo a ventilação. Se a intubação for necessária, o caso deve ser considerado uma emergência. As diretrizes para intubação são iguais às dos outros tipos de dificuldade respiratória (veja o Cap. 36). O tubo endotraqueal deve ser introduzido até logo acima da carina, na esperança de obstruir o fluxo de ar através da fístula. Mais comumente, a fístula conecta-se com a traquéia próximo à carina. Deve-se ter cautela para evitar intubação acidental da fístula. Idealmente, se a ventilação mecânica for inevitável, devem-se utilizar freqüência relativamente alta e pressão baixa para minorar a distensão GI. Sedação intensa deve ser evitada porque o esforço respiratório espontâneo do paciente gera pressão intratorácica negativa, diminuindo a passagem de ar através da fístula para o esôfago.
   d. O tratamento cirúrgico geralmente envolve a colocação imediata de uma sonda de gastrostomia. Tão logo o recém-nascido tolere cirurgia adicional, secciona-se a fístula e, se possível, realiza-se reparo primário do esôfago.
   e. Muitos neonatos com AE são prematuros ou têm outros defeitos que tornam aconselhável adiar o reparo primário. A ventilação mecânica e o manejo nutricional podem ser difíceis nesses neonatos em razão da FTE. Eles necessitam de cuidados de enfermagem estreitos para prevenir aspiração e de alimentação por gastrostomia com sonda G para permitir o crescimento até que o reparo seja possível. Em alguns casos, a fístula pode ser seccionada, com adiamento do reparo definitivo.
   f. Se o recém-nascido tiver uma cardiopatia que requer cirurgia, em geral é melhor reparar a fístula primeiro. Do contrário, a assistência ventilatória pós-operatória pode ser muito difícil.

B. Hérnia Diafragmática (HD)

1. **Anatomia.** O local mais comum é o hemitórax esquerdo, e o defeito no diafragma é posterior (forame de Bochdalek) em 70% dos recém-nascidos. Também pode ocorrer à direita, como um defeito anterior ou posterior.

2. **Incidência.** Acomete aproximadamente 1 em 4.000 nascidos vivos. Cinqüenta por cento dessas hérnias estão associadas a outras malformações, especialmente defeitos cardíacos, do tubo neural, intestinais, esqueléticos e renais. A hérnia diafragmática está associada às trissomias do 13 e 18 e ao cariótipo 45 XO, e foi descrita como parte das síndromes de Goldenhar, Beckwith-Wiedemann, Pierre Robin, Goltz-Gorlin e rubéola congênita. Em alguns casos, a hérnia diafragmática é familiar.
3. **Sintomas.** Os neonatos com hérnias diafragmáticas grandes geralmente se apresentam ao nascimento com cianose, dificuldade respiratória, abdome escafóide, murmúrio respiratório reduzido ou ausente no lado da hérnia e bulhas cardíacas deslocadas para o lado oposto à hérnia. Hérnias pequenas, no lado direito, do tipo em saco e subesternais de Morgagni, podem ter uma apresentação mais sutil, manifestando-se como problemas alimentares e dificuldade respiratória leve.
4. **Diagnóstico**
   a. **Diagnóstico pré-natal.** As HD freqüentemente surgem após a ultra-sonografia pré-natal rotineira de 16 semanas; portanto, muitos dos casos não são diagnosticados *in utero*. O aparecimento de polidrâmnio pode suscitar uma ultra-sonografia fetal subseqüente, que detectará a HD. O diagnóstico em idade gestacional menor correlaciona-se com prognóstico pior devido à intensidade do distúrbio. Contudo, a vantagem do diagnóstico pré-natal em termos do prognóstico é que permite o nascimento em um centro equipado para otimizar as chances de sobrevida. Se o parto antes do termo for provável, deve-se avaliar a maturidade pulmonar fetal para analisar a necessidade de terapia materna com betametasona (veja o Cap. 24). A presença do fígado no tórax correlaciona-se com maior intensidade e pior prognóstico. A relação pulmão/cabeça (RPC) pode ser medida no período pré-natal e, em mãos hábeis, ajuda a predizer a intensidade do defeito e a orientar o tratamento inicial. Em nossa instituição, não há sobreviventes com uma RPC < 1. Uma RPC $> 1{,}4$ tem taxa de sobrevida de 100%, e para uma RPC entre 1 e 1,4, a taxa de sobrevida é de 38% com necessidade elevada de ECMO. Os trabalhos iniciais sugeriram que os volumes pulmonares relativos, medidos por RM, podem ter um papel importante na predição do risco de morbidade e mortalidade. Quanto menor o volume pulmonar percentual previsto (VPPP), mais alto é o risco.
   b. **Diagnóstico pós-natal.** O diagnóstico é definido ou confirmado por radiografias. Em virtude da possibilidade de desvio cardiotímico acentuado, deve-se colocar um marcador radiopaco em um lado do tórax a fim de auxiliar a interpretação da radiografia.
5. **Tratamento**
   a. Os casos graves que foram diagnosticados antes do nascimento podem ser mais bem assistidos com parto pelo procedimento EXIT, com instituição imediata de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) (veja o Cap. 24). Essa abordagem requer equipe multidisciplinar formada por cirurgiões, obstetras, neonatologistas, anestesiologistas especializados, enfermeiros, terapeutas respiratórios e técnicos de ECMO atuando em um centro especializado. Anestesia geral profunda é fornecida à mãe, garantindo anestesia fetal. Realiza-se laparotomia materna, com exposição do útero, que deve estar extremamente hipotônico em virtude da anestesia. O sangramento é minorado pelo uso de um dispositivo especial para abrir o útero que simultaneamente realiza uma incisão de toda a espessura do útero e instala clipes hemostáticos ao longo da incisão.

      Então, o feto é parcialmente removido através da abertura uterina. Um transdutor de oxímetro de pulso é colocado na mão fetal para permitir monitoração direta da freqüência cardíaca e da saturação de oxigênio, e esta é mantida em níveis fetais de aproximadamente 60%. Se a saturação subir demais, os vasos umbilicais sofrerão constrição e o suprimento sanguíneo umbilical diminuirá. A monitoração pode ser aumentada por palpação do pulso umbilical.

      Em seguida, o feto é intubado e avaliado. Toma-se uma decisão sobre a conveniência de concluir o parto nesse momento, e institui-se o tratamento adicional conforme a seção (5.b.). Se o estado fetal não melhorar após a intubação ou se a hérnia diafragmática for sabidamente grave, pode-se utilizar o procedimento EXIT como uma ponte para a instituição imediata de ECMO. Depois que o feto é parcialmente removido do útero, o cirurgião pode expor os principais vasos do pescoço e inserir os cateteres de ECMO. Então, o equipamento de ECMO portátil trazido para o centro cirúrgico é utilizado durante o transporte até a unidade de terapia intensiva ou durante a cirurgia subseqüente do recém-nascido.
   b. **Intubação.** Todos os neonatos devem ser intubados imediatamente após o parto se o defeito já for conhecido ou no momento do diagnóstico pós-natal. A ventilação com ambu e máscara é contra-indicada. Imediatamente após a intubação, deve-se inserir uma sonda nasogástrica coletora calibrosa e ligá-la a aspiração **contínua**. Deve-se ter cuidado na ventilação assistida para manter as pressões inspiratórias baixas a fim de evitar lesão ou ruptura do pulmão contralateral. Cateteres venosos e arteriais periféricos são preferíveis, pois os cateteres umbilicais podem ter de ser removidos durante a cirurgia. Porém, se os cateteres umbilicais forem o único acesso prático, devem ser utilizados no início. Deve-se evitar sedação profunda porque o esforço respiratório espontâneo possibilita o uso do modo assistocontrolado de ventilação, o qual verificamos induzir o menor barotrauma.
   c. O **manejo pré-operatório** visa prevenir barotrauma e minorar a hipertensão pulmonar. Hipercapnia permissiva é a abordagem respiratória preferível, porém o modo de ventilação permanece con-

troverso, incluindo o papel da ventilação de alta freqüência. A prevenção de hipoxia e acidose ajuda a reduzir a hipertensão pulmonar. O óxido nítrico inalante não se mostrou capaz de reduzir a necessidade de ECMO, mas seu papel na redução da sobrecarga cardíaca direita pode ser benéfico.

6. O **reparo cirúrgico** se dá através do abdome ou tórax, com redução do intestino para o interior da cavidade abdominal.
7. **Mortalidade e prognóstico**
   a. A **mortalidade** das hérnias diafragmáticas está relacionada principalmente com os defeitos associados, especialmente hipoplasia pulmonar e cardiopatia congênita. Nossa sobrevida local atualmente é > 90% para neonatos sem cardiopatia congênita (CPC) associada. O reparo do defeito propriamente dito é relativamente simples; a hipoplasia pulmonar subjacente e a hipertensão pulmonar são os principais responsáveis pela mortalidade global (veja o Cap. 24F).
   b. **Prognóstico.** As tensões de oxigênio (PO_2) e de dióxido de carbono (PCO_2) iniciais predizem o prognóstico. Ademais, quanto mais tarde for o início dos sintomas pós-natais, mais alta a taxa de sobrevida. A oxigenação por membrana extracorpórea e a terapia de inalação de óxido nítrico oferecem a esperança de aumentar a sobrevida (veja o Cap. 24D).

C. Outras causas mecânicas de dificuldade respiratória

1. **Atresia das cóanas.** A atresia bilateral apresenta-se na sala de parto como dificuldade respiratória que cessa durante o choro. Os lactentes respiram obrigatoriamente pelo nariz até aproximadamente 4 meses de idade. Uma via respiratória oral é tratamento inicial eficaz. O tratamento definitivo inclui a abertura de um orifício através da lâmina óssea, o que em alguns casos pode ser realizado com *laser*.
2. A **anomalia de Robin** (síndrome de Pierre Robin) consiste em hipoplasia da mandíbula associada a uma fenda palatina secundária em forma de U na linha média. Com freqüência, a língua oclui a via respiratória, causando obstrução. A posição em decúbito ventral ou tração da língua para a frente alivia a obstrução. Tais neonatos freqüentemente melhoram após a introdução de um tubo nasofaríngeo ou endotraqueal. Se o recém-nascido puder ser assistido por alguns dias, ele às vezes se adapta, e procedimentos agressivos serão evitados. Em alguns casos, um procedimento para fixar a língua ao lábio evita a necessidade de traqueostomia. Um alimentador especial (Breck) facilita a alimentação oral do recém-nascido, mas gastrostomia pode ser necessária. Os neonatos gravemente acometidos precisarão de traqueostomia e gastrostomia.
3. **Fendas laringotraqueais.** A extensão da fenda determina os sintomas. O diagnóstico é definido por instilação de material de contraste dentro do esôfago e confirmado por broncoscopia. Neonatos muitos enfermos são submetidos à broncoscopia imediata sem exames contrastados.
4. **Membrana ocluindo a laringe.** A perfuração da membrana laríngea por um tubo endotraqueal rígido ou broncoscópio pode salvar a vida do recém-nascido.
5. **Agenesia traqueal.** Suspeita-se dessa lesão rara quando não se consegue introduzir um tubo até a traquéia. O recém-nascido ventila por meio de brônquios que se abrem no esôfago. O diagnóstico baseia-se na instilação de material de contraste no esôfago e na broncoscopia. O prognóstico é reservado, pois a reconstrução da traquéia é difícil.
6. O **enfisema lobar congênito** pode advir de malformação, um cisto no brônquio ou um tampão mucoso ou meconeal no brônquio. Tais lesões causam aprisionamento de ar, compressão das estruturas circundantes e dificuldade respiratória. Pode haver malformação primária do lobo (lobo polialveolar). Hiperdistensão por ventilação mecânica pode causar enfisema lobar. A compressão extrínseca de um brônquio também pode causar obstrução. Os lobos inferiores em geral são relativamente poupados. O diagnóstico baseia-se na radiografia de tórax.
   a. A **ventilação de alta freqüência** pode permitir a resolução do enfisema lobar (veja o Cap. 24).
   b. **Intubação seletiva.** Após o parecer de um cirurgião, pode-se tentar a intubação seletiva do brônquio oposto no esforço de descomprimir o lobo enfisematoso, caso acredite-se que a causa é hiperinsuflação. Em geral, deve ser vista como uma medida contemporizadora e não deve ser empregada por mais do que algumas horas. Muitos neonatos não toleram esse procedimento, devido à hiperdistensão do pulmão ventilado e à desigualdade de $\dot{V}/\dot{Q}$ profunda; portanto, deve ser realizada e monitorada cuidadosamente. Raramente, a intubação seletiva é bem-sucedida e o enfisema lobar não recorre. Muito mais comumente, ainda que a intubação seletiva seja útil no início, o recém-nascido evolui para atelectasia progressiva e comprometimento respiratório adicional. Em alguns casos, a aspiração seletiva do brônquio no lado do enfisema remove o muco ou mecônio obstrutivo.
   c. **Broncoscopia, ressecção.** Se o neonato estiver sintomático e as medidas conservadoras falharem, deve-se realizar broncoscopia para remover qualquer material obstrutivo ou romper um cisto broncogênico. Se esse procedimento falhar, deve-se considerar a ressecção cirúrgica do lobo acometido.
7. A **malformação adenomatóide cística e o seqüestro pulmonar** podem ser confundidos com hérnia diafragmática. A dificuldade respiratória está relacionada com o efeito de massa sobre o pulmão íntegro. Essa malformação pode causar desvio das estruturas mediastinais.
8. **Anéis vasculares.** A sintomatologia dos anéis vasculares depende da anatomia do anel. Pode haver sintomas respiratórios (estridor) e GI (vômitos, disfagia). Um deglutograma é diagnóstico.

IV. LESÕES QUE ORIGINAM OBSTRUÇÃO INTESTINAL. A lesão mais crítica a ser excluída é a malrotação com vólvulo do intestino médio. Todos os pacientes suspeitos de obstrução intestinal devem ter uma sonda nasogástrica coletora instalada para realizar aspiração contínua imediatamente. Todo neonato com obstrução GI está sob risco mais alto de hiperbilirrubinemia devida ao aumento da circulação entero-hepática.

A. Obstrução mecânica congênita

1. Os tipos intrínsecos incluem atresia, estenose, estenose hipertrófica do piloro, íleo meconeal (associado mais comumente à fibrose cística [FC]), síndrome do cólon esquerdo pequeno, cistos dentro da luz intestinal e ânus imperfurado.
2. As formas extrínsecas de obstrução mecânica congênita incluem bandas peritoneais congênitas com ou sem malrotação, pâncreas anular, duplicações do intestino, vasos aberrantes (em geral, a artéria mesentérica ou veia porta pré-duodenal), hidrometrocolpo e bandas obstrutivas (persistência do ducto onfalomesentérico).

B. Obstrução mecânica adquirida

1. Malrotação com vólvulo.
2. Intussuscepção.
3. Aderências peritoneais.
   a. Após peritonite meconeal.
   b. Após cirurgia abdominal.
   c. Idiopáticas.
4. Trombose mesentérica.
5. Estreitamentos secundários a enterocolite necrosante.
6. Hérnia encarcerada (comum em neonatos prematuros).
7. Formação de concreções intestinais anormais não associadas à fibrose cística.

C. Obstrução intestinal funcional é a principal causa de obstrução intestinal vista na unidade neonatal.

1. Motilidade intestinal imatura.
2. Defeito da inervação (doença de Hirschsprung) ou outros defeitos intrínsecos na parede intestinal.
3. Íleo paralítico.
   a. Induzido por medicamentos.
      i. Narcóticos (exposição pré ou pós-natal).
      ii. Hipermagnesemia devida a exposição pré-natal a sulfato de magnésio.
   b. Íleo paralítico séptico.
4. Tampões de mecônio e muco.
5. Distúrbios endócrinos (p. ex., hipotireoidismo).

D. As **etiologias mais comuns** de obstrução GI merecem uma descrição detalhada.

1. Estenose pilórica: apresenta-se tipicamente com vômitos não-biliosos após 2 a 3 semanas de idade, mas pode ocorrer na primeira semana de vida. O exame radiográfico mostra um estômago grande com pouco ou nenhum gás distal ao duodeno. Com freqüência, a massa pilórica, ou "oliva", é impalpável no recém-nascido. O neonato pode ter icterícia e hematêmese associadas. O diagnóstico pode ser confirmado por ultra-sonografia. Alguns centros confirmam o diagnóstico por seriografia GI superior, mas a exposição a radiação torna essa opção menos atraente.
2. Atresia duodenal: 70% dos casos têm outras malformações associadas, incluindo síndrome de Down, anomalias cardiovasculares (CV) e anomalias GI como pâncreas anular, AE, malrotação do intestino delgado, atresias do intestino delgado e ânus imperfurado.
   a. Pode haver história de polidrâmnio.
   b. Comumente diagnosticada no período pré-natal por ultra-sonografia.
   c. Vômitos de material bilioso geralmente começam algumas horas após o nascimento.
   d. A distensão abdominal limita-se à parte superior do abdome.
   e. O neonato pode eliminar mecônio nas primeiras 24 horas de vida; então, as evacuações cessam.
   f. O diagnóstico é sugerido se a aspiração do estômago fornecer > 30 mL de conteúdo gástrico antes da alimentação.
   g. Uma radiografia simples do abdome mostra ar no estômago e na parte superior do abdome ("dupla bolha"), sem ar no intestino delgado ou grosso. Radiografias contrastadas do intestino proximal não são obrigatórias.
   h. O manejo pré-operatório inclui descompressão com aspiração por sonda nasogástrica.
3. Atresias jejunais e ileais: não é amplamente divulgado que 15 a 30% estão associadas à FC; esses pacientes devem ser submetidos a triagem (veja 4.c).
4. Íleo meconeal é uma causa freqüente de peritonite meconeal. Ao contrário da maioria das outras etiologias de obstrução em que radiografias de abdome nas posições deitada e ereta demonstram níveis líquidos, nos casos de íleo meconeal não-perfurado, o intestino distendido pode ter aspecto granuloso ou mostrar diminutas bolhas intercaladas com mecônio.
   a. Não há passagem de mecônio além do reto, mesmo após estimulação digital.
   b. Noventa por cento dos neonatos com íleo meconeal têm fibrose cística. Pode-se utilizar uma amostra de sangue ou escovado da mucosa bucal para análise do DNA para a triagem da fibrose cística.

Se os resultados forem negativos ou duvidosos, ou se o recém-nascido pesar > 2 kg e tiver idealmente mais de 2 semanas de idade (mas com certeza mais de 3 dias), deve-se realizar um teste do suor. Os testes do suor em neonatos mais jovens ou menores correm o risco de obter resultados falso-positivos devidos ao alto conteúdo de NaCl do suor de recém-nascidos, bem como resultados falso-negativos ou não interpretáveis quando se obtém volume inadequado de suor. Alguns casais terão realizado testes genéticos pré-natais para FC. Cada vez mais, alguns estados incluem a FC na triagem neonatal. Uma história familiar pode fornecer informações rápidas sobre o risco esperado.

c. Casos raros (familiares e não-familiares) de íleo meconeal não estão associados à fibrose cística.

d. A descompressão com aspiração nasogástrica contínua diminui a distensão adicional. Clisteres opacos podem ser diagnósticos e terapêuticos. Pode-se utilizar diatrizoato de meglumina (Gastrografin) ou diatrizoato sódico (Hypaque) em um recém-nascido hidratado adequadamente. O diatrizoato de meglumina freqüentemente é diluído 1:4 antes do uso. Esses dois agentes de contraste são hipertônicos. Portanto, o recém-nascido deve começar o procedimento bem hidratado, e deve-se dar atenção especial ao balanço hídrico após o procedimento. Se o diagnóstico for certo e o neonato estável, podem-se administrar enemas terapêuticos repetidos na tentativa de aliviar a impacção.

e. Tratamento cirúrgico é necessário se o clister opaco não aliviar a obstrução.

f. O microcólon distal à atresia costuma dilatar-se espontaneamente com o uso.

5. Ânus imperfurado. Cinqüenta por cento dos casos têm outras anomalias, incluindo as da associação VACTERL. Os neonatos com ânus imperfurado podem eliminar mecônio se existir uma fístula retovaginal ou retourinária; nesses bebês, o diagnóstico pode ser retardado. A presença ou ausência de uma fístula visível no períneo é a distinção crucial para o diagnóstico e tratamento do ânus imperfurado.

a. Fístula perineal. Pode-se visualizar mecônio no períneo. Pode-se encontrá-lo nas pregas rugosas ou na bolsa escrotal em meninos e na vagina em meninas. A fístula pode ser dilatada para permitir a passagem de mecônio, a fim de aliviar temporariamente a obstrução intestinal. Quando o lactente está além do período neonatal, em geral pode-se realizar reparo primário do ânus imperfurado.

b. Ausência de fístula perineal. Pode haver uma fístula que entra no trato urinário ou, em meninas, na vagina. A presença de partículas de mecônio na urina é diagnóstica de fístula retovesical. O exame vaginal com um espéculo nasal ou cistoscópio pode revelar a fístula. Uma cistografia pode detectar a fístula e documentar o nível do reto distal. A ultra-sonografia muitas vezes ajuda a definir o nível distal do reto. Uma colostomia temporária pode ser necessária em neonatos com ânus imperfurado sem fístula perineal. Em algumas instituições, atualmente se realiza o reparo primário desses neonatos sem colostomia.

6. Vólvulo com ou sem malrotação do intestino.

a. A malrotação pode estar associada a outras anormalidades GI, como hérnia diafragmática, pâncreas anular e atresias intestinais, e sempre é encontrada na presença de onfalocele.

b. Se desenvolver-se durante a vida fetal, esse distúrbio pode levar ao aparecimento, no exame radiográfico, de uma grande sombra calcificada no meio do abdome; esse achado resulta de calcificação do mecônio no segmento de intestino necrótico.

c. Após o nascimento, há início súbito de vômitos biliosos em recém-nascido que eliminou fezes normais. Malrotação como causa de obstrução intestinal é uma emergência cirúrgica, porque a viabilidade intestinal está ameaçada. **Vômitos biliosos decorrem de malrotação, até prova em contrário.**

d. Se o nível de obstrução for alto, pode não haver distensão abdominal significativa.

e. Com freqüência há sinais de choque e sepse.

f. As radiografias simples freqüentemente mostram dilatação do intestino delgado. Uma radiografia normal não exclui malrotação, a qual pode ser intermitente.

g. Se houver malrotação, o clister opaco pode mostrar incapacidade do bário de avançar além do cólon transverso ou delinear o ceco em posição anormal.

h. Deve-se obter seriografia GI superior, especificamente para pesquisar ausência ou posição anormal do ligamento de Treitz, o que confirma o diagnóstico de malrotação.

7. O **pâncreas anular** pode ser não-obstrutivo, mas associado a atresia ou estenose duodenal. Apresenta-se como obstrução intestinal alta.

8. Hidrometrocolpo. Nesse distúrbio raro, uma membrana através da vagina impede a drenagem de líquido, e o resultante acúmulo causa distensão do útero e da vagina.

a. O hímen é abaulado.

b. As secreções acumuladas no útero podem causar obstrução intestinal por compressão do intestino.

c. Por sua vez, a obstrução intestinal pode causar peritonite meconeal ou hidronefrose.

d. Podem-se observar edema e cianose dos membros inferiores.

e. Se o hidrometrocolpo não for diagnosticado ao nascimento, as secreções diminuirão, o abaulamento desaparecerá e o diagnóstico será retardado até a puberdade.

9. Síndrome do tampão meconeal e mucoso. Vista em neonatos prematuros ou enfermos (veja IV.D.3) e naqueles com imaturidade funcional do intestino com cólon esquerdo pequeno, como em recém-nascidos de mães diabéticas ou naqueles com doença de Hirschsprung (veja V.D.9), os quais

sempre devem ser considerados quando um recém-nascido tem dificuldade em defecar. Deve-se sempre excluir a fibrose cística. O tratamento consiste em supositório de glicerina, enemas de solução salina morna a 0,45% (5 a 10 mL/kg) e estimulação retal com cateter de borracha macio. Se essas manobras falharem, um clister opaco com material de contraste hiperosmolar pode ser diagnóstico e terapêutico. Um padrão normal de evacuações deve suceder a eliminação de um tampão.

10. **Doença de Hirschsprung.** Deve ser suspeitada em todo recém-nascido que não elimina mecônio espontaneamente nas primeiras 24 a 48 horas de vida e que apresenta distensão aliviada por estimulação retal. A suspeita é especialmente forte se o bebê não for prematuro nem nascido de mãe diabética. Deve-se considerar o diagnóstico até que o desenvolvimento futuro demonstre função intestinal normal persistente.
    - **a.** Quando o diagnóstico é suspeitado, envidam-se todos os esforços para excluí-lo ou confirmá-lo. Se o diagnóstico for considerado mas parecer muito improvável, os pais que estão levando o recém-nascido para o lar devem compreender a importância de comunicar imediatamente qualquer obstipação, diarréia, recusa alimentar, distensão, letargia ou febre. A ocorrência de megacólon tóxico pode ser fatal.
    - **b.** O clister opaco freqüentemente não revela a típica zona de transição no recém-nascido.
    - **c.** Obtém-se biopsia retal para confirmar o diagnóstico. Se a suspeita for relativamente baixa, uma biopsia de sucção é útil, pois a presença de células ganglionares na zona da submucosa exclui o diagnóstico. Se o índice de suspeição for alto, ou se a biopsia de sucção for positiva, uma biopsia retal formal de espessura total é o método definitivo de diagnóstico. A ausência de células ganglionares e axônios não-mielinizados hipertróficos é diagnóstico. Testes histoquímicos nas amostras de biopsia mostram aumento de acetilcolina.
    - **d.** A obstipação pode ser aliviada por irrigações retais delicadas com solução salina morna. Se o paciente tiver realizado clister opaco, lavagens retais delicadas com solução salina ajudam a remover o ar e bário retidos.
    - **e.** Os recém-nascidos necessitam de intervenção cirúrgica quando o diagnóstico é definido. Cirurgia de abaixamento primária é possível em alguns casos. Do contrário, realiza-se colostomia e adia-se o reparo definitivo até que o lactente tenha tamanho e estabilidade adequados.
    - **f.** As complicações tardias incluem constipação, encoprese e enterocolite.

V. OUTROS PROBLEMAS CIRÚRGICOS

A. Apendicite: raríssima em recém-nascidos. Sua apresentação pode ser com pneumoperitônio. O apêndice geralmente perfura antes do diagnóstico; portanto, o neonato pode apresentar-se com obstrução intestinal, sepse ou até mesmo CIVD relacionada com a infecção intra-abdominal. Deve-se excluir a doença de Hirschsprung.

B. Onfalocele. O saco pode estar intacto ou roto. Com freqüência, o diagnóstico é definido por ultra-sonografia pré-natal. O parto cesáreo pode prevenir a ruptura do saco, mas não é indicado especificamente, a menos que o defeito seja grande (> 5 cm) ou contenha o fígado.

1. Saco intacto. O tratamento de emergência inclui:
    - **a.** Utilize produtos isentos de látex, incluindo as luvas.
    - **b.** Instale sonda nasogástrica coletora com aspiração contínua.
    - **c.** É preferível colocar o conteúdo intestinal dentro de uma bolsa intestinal (p. ex., Vi Drape Isolation Bag), pois é o material menos abrasivo. Do contrário, cubra o saco com gaze embebida em solução salina morna e o envolva sobre o abdome com gaze de Kling e cubra com atadura plástica de modo a sustentar as vísceras intestinais sobre a parede abdominal, tendo grande cuidado para garantir que não há interrupção do suprimento sanguíneo mesentérico.
    - **d.** Não tente reduzir o saco porque a manobra pode rompê-lo, interferir no retorno venoso do saco ou causar comprometimento respiratório.
    - **e.** A viabilidade intestinal pode ser comprometida se o defeito na parede abdominal for pequeno ou se houver obstrução de um segmento do intestino eviscerado. Nessas circunstâncias, antes da transferência, deve-se aumentar o defeito através de incisão no abdome em direção cefálica ou caudal a fim de aliviar as vísceras estranguladas.
    - **f.** Mantenha o bebê aquecido, e envolva-o totalmente em cobertores para prevenir perda de calor.
    - **g.** Instale acesso intravenoso confiável em um dos membros superiores.
    - **h.** Monitore a temperatura e o pH.
    - **i.** Institua antibióticos de amplo espectro (ampicilina e gentamicina).
    - **j.** Obtenha parecer da cirurgia; o tratamento cirúrgico definitivo deve ser adiado até que o neonato esteja estabilizado. Na presença de outras anormalidades mais sérias (respiratórias ou cardíacas), o tratamento definitivo pode ser adiado enquanto o saco permanecer intacto.
2. **Saco roto.** A assistência é igual à do texto precedente para o saco intacto, exceto que a cirurgia é uma emergência mais premente.
3. Como até 80% têm anomalias associadas, o exame físico deve incluir uma pesquisa cuidadosa de características fenotípicas de defeitos cromossômicos e cardiopatias congênitas, defeitos geniturinários como extrofia da cloaca e anomalias craniofaciais, músculo-esqueléticas, vertebrais ou dos membros. A síndrome de Beckwith-Wiedemann inclui onfalocele, macroglossia, hemi-hipertrofia e hipoglicemia.

C. A **gastrosquise** [15], por definição, não contém saco e o intestino é eviscerado.
 1. Manejo pré-operatório igual ao da onfalocele com saco roto (V.B).
 2. Obtenha avaliação cirúrgica imediata.
 3. Dez por cento dos neonatos com gastrosquise têm atresia intestinal.
 4. Ao contrário da onfalocele, a gastrosquise não está comumente associada a anomalias não relacionadas com o trato GI.

VI. **DISTÚRBIOS RENAIS** (veja o Cap. 31)

A. As **anormalidades geniturinárias** devem ser suspeitadas em recém-nascidos com distensão abdominal, ascite, massas nos flancos, distensão persistente da bexiga, bacteriúria, piúria ou atraso do crescimento. Os meninos que exibem esses sintomas devem ser observados quanto ao padrão normal de micção. A primeira micção deve ser registrada em todos os neonatos. Cerca de 90% dos neonatos urinam nas primeiras 24 horas de vida, e 99% nas primeiras 48 horas.
 1. Válvulas de uretra posterior podem causar obstrução.
 2. A trombose venosa renal deve ser considerada no contexto de hematúria com uma massa no flanco.
  a. A ultra-sonografia renal mostra inicialmente um rim grande no lado da trombose. O tamanho do rim se normaliza durante as semanas ou meses seguintes.
  b. A ultra-sonografia com Doppler mostra redução ou ausência de fluxo sanguíneo para o rim acometido.
  c. O tratamento atual na maioria dos centros começa com cuidados clínicos na esperança de evitar a cirurgia. A heparina geralmente não é indicada, mas seu uso foi preconizado por alguns (veja os Caps. 31 e 26F).
 3. **Extrofia da bexiga.** Abrange desde epispadia à extrusão completa da bexiga sobre a parede abdominal. A maioria dos centros tenta reposicionar a bexiga dentro da pelve nas primeiras 48 horas de vida.
  a. **Manejo pré-operatório**
   i. Use uma gaze úmida de trama fina ou gaze impregnada com vaselina para cobrir a bexiga exposta.
   ii. Transporte o neonato até uma instituição que ofereça tratamento definitivo tão logo possível.
   iii. Obtenha ultra-sonografia renal.
  b. **Manejo intra-operatório.** O tratamento cirúrgico da extrofia da bexiga inclui o reposicionamento da bexiga dentro da pelve para preservar a função vesical. A sínfise púbica é aproximada. O pênis é alongado. Osteotomias ilíacas são desnecessárias se o reparo for realizado dentro de 48 horas. Não se realiza qualquer tentativa de tornar a bexiga continente nesse procedimento inicial.
 4. A **extrofia da cloaca** é uma anomalia GI e geniturinária complexa que compreende fissura vésico-intestinal, onfalocele, extrofia da bexiga, cólon hipoplásico, ânus imperfurado, ausência da vagina nas meninas e microfalo nos meninos.
  a. **Manejo pré-operatório**
   i. **Atribuição do sexo.** É cirurgicamente mais fácil criar uma menina fenotípica, seja qual for o genótipo. A compreensão dos efeitos psicológicos a longo prazo dessa prática tornou essa decisão extremamente controversa. Um parecer da endocrinologia é fundamental durante a decisão de atribuir o sexo fenotípico (veja o Cap. 30).
   ii. Aspiração nasogástrica alivia a obstrução intestinal parcial. O neonato excreta fezes através de uma fissura vésico-intestinal que muitas vezes está parcialmente obstruída.
   iii. Uma série de cirurgias complexas deve ser executada em estágios para alcançar os resultados mais satisfatórios.
  b. **Manejo cirúrgico**
   i. O procedimento inicial inclui divisão da fissura vésico-intestinal e estabelecimento de estomas fecal e urinário.
   ii. A bexiga pode ser fechada durante o procedimento inicial se o neonato estiver estável.
   iii. Procedimentos subseqüentes visam reduzir o número de estomas e criar a genitália.

VII. **TUMORES**

A. Os **teratomas** são o tumor mais comum no período neonatal. Embora sejam encontrados mais comumente na área sacrococcígea, podem surgir em qualquer local, incluindo a área retroperitoneal ou os ovários. Cerca de 10% contêm elementos malignos. Em muitos casos, define-se o diagnóstico pré-natal por ultra-sonografia. No período pré-natal, devem-se considerar as possibilidades de distocia e comprometimento das vias respiratórias. Massas comprometendo as vias respiratórias foram tratadas com sucesso pelo procedimento EXIT (veja IV.B.5a) com estabelecimento de uma via respiratória antes do nascimento completo do neonato.

Após o parto, a avaliação pode incluir exame retal, ultra-sonografia, tomografia computadorizada (TC), RM e medições da α-fetoproteína e β-gonadotropina coriônica humana séricas. As radiografias com freqüência revelam calcificações. Perda excessiva de calor e aprisionamento de plaquetas são complicações possíveis.

B. O **neuroblastoma** é o tumor neonatal maligno mais comum, respondendo por cerca de 50%. É irregular, de consistência pétrea e seu tamanho varia de diminuto a maciço. Existem muitos locais de origem; a região supra-renal-retroperitoneal é o mais comum. Em raros casos, o tumor causa hipertensão ou diarréia pela

liberação de subprodutos tumorais, especialmente catecolaminas ou peptídios vasointestinais. Devem-se medir os níveis séricos de catecolaminas e seus metabólitos. As calcificações muitas vezes são detectadas em radiografias simples. A ultra-sonografia é o exame de diagnóstico mais útil. O diagnóstico pré-natal por ultra-sonografia encerra melhor prognóstico. Deve-se ressaltar que muitos neuroblastomas diagnosticados no período pré-natal resolvem-se espontaneamente antes do nascimento.

C. O **tumor de Wilms** é o segundo tumor maligno mais comum no recém-nascido. Apresenta-se como uma massa plana e lisa e pode ser bilateral. Deve-se palpar a massa delicadamente a fim de evitar ruptura. A ultra-sonografia é o exame de diagnóstico mais útil.

D. Sarcoma botrióide. Esse tumor semelhante a um cacho de uvas origina-se da borda da vulva ou vagina. Pode ser pequeno e, desse modo, confundido com um apêndice vaginal posterior normal. A PIV é um exame importante no pré-operatório, especialmente para evitar confundir a lesão com uma ureterocele obstrutiva.

E. Outros tumores incluem hemangiomas, linfangiomas, hepatoblastomas, hepatomas, hamartomas e nefromas.

VIII. MASSAS ABDOMINAIS

A. As massas **renais** (veja VII e o Cap. 31) são a etiologia mais comum: rins policísticos, rim displásico multicístico, hidronefrose, trombose venosa renal.

B. Outras causas de massas abdominais incluem tumores (veja VIII), hemorragia supra-renal, tumor ou cistos ovarianos, cisto de pâncreas, cisto de colédoco, hidrometrocolpo, cisto mesentérico ou omental, duplicações intestinais, hepatoesplenomegalia.

IX. A HÉRNIA INGUINAL

IX. A **HÉRNIA INGUINAL** é encontrada em 5% dos neonatos prematuros com peso < 1.500 g e em até 30% daqueles que pesam < 1.000 g ao nascimento. É mais comum em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e em meninos. Em meninas, o ovário muitas vezes está dentro do saco.

A. Reparo cirúrgico. O reparo da hérnia inguinal é a cirurgia mais comum realizada em neonatos prematuros. Em geral, as hérnias nessa população de pacientes podem ser reparadas logo antes da alta para o lar se elas forem facilmente redutíveis e não causarem outros problemas.

1. **Reparo antes da alta.** Em recém-nascido a termo, o reparo deve ser marcado quando o diagnóstico é definido. Uma hérnia encarcerada geralmente pode ser reduzida por sedação, compressão firme e constante e elevação dos pés. Se a hérnia esteve encarcerada, deve-se repará-la tão logo o edema se resolva. A cirurgia pode ser difícil e deve ser realizada por um cirurgião pediátrico experiente. O uso da raquianestesia simplificou o manejo pós-operatório dos recém-nascidos com problemas respiratórios. Como esses pacientes freqüentemente apresentam apnéia pós-operatória, eles devem ser monitorados por no mínimo 24 horas, em vez de liberados para o lar no dia da cirurgia.
2. **Reparo após a alta.** Os neonatos com doença pulmonar significativa, como displasia broncopulmonar, muitas vezes são operados em uma época subseqüente, quando seu estado respiratório tiver melhorado. Às vezes, concordamos que pais bem instruídos levem seus bebês para o lar e, depois, os reinternem para o reparo. Os riscos e benefícios dessa opção devem ser ponderados cuidadosamente, pois há um risco real de encarceramento da hérnia no lar.

X. TUMEFAÇÃO ESCROTAL AGUDA

A. O diagnóstico diferencial inclui:

1. **Torção testicular.** Cerca de 70% dos casos de torção testicular diagnosticados no período neonatal ocorrem antes do nascimento. No recém-nascido, a torção testicular geralmente é extravaginal (a torção ocorre fora da túnica vaginal) e é causada por fixação incompleta do gubernáculo ao testículo, permitindo torção e infarto.
   - a. **O diagnóstico é definido ao exame físico.** O testículo costuma ser indolor, firme, endurecido e tumefacto com uma tonalidade levemente azulada ou escura no lado afetado da bolsa escrotal. Se a torção for aguda, em vez de prolongada, há dor extrema à palpação. O testículo pode ter uma posição transversa ou elevada. A pele sobrejacente, limitada à bolsa escrotal, pode ser eritematosa ou edematosa. A transiluminação é negativa, e o reflexo cremastérico está ausente. A ultra-sonografia com exame do fluxo por Doppler é útil se disponível, porém o exame não deve adiar o encaminhamento à cirurgia se houver a possibilidade de a torção ser recente.
   - b. **Tratamento.** Na grande maioria dos casos, o testículo torcido já está necrótico ao nascimento, portanto a intervenção cirúrgica não preservará o testículo. Contudo, se houver *alguma possibilidade* de a torção ter ocorrido recentemente, e o neonato for de resto sadio, deve-se realizar exploração cirúrgica de emergência com destorção dentro de 4–6 horas. Isso pode levar à preservação do testículo acometido. Como houve relatos de torção testicular bilateral, a exploração cirúrgica deve incluir orquidopexia contralateral. Ainda que a exploração de emergência não esteja indicada em conseqüência de evidências definitivas de cronicidade da torção, deve-se realizar exploração de maneira eletiva para excluir um tumor com achados clínicos e radiológicos idênticos aos da torção testicular.
   - c. **Prognóstico.** Próteses testiculares estão disponíveis. Relatou-se oligospermia após torção testicular unilateral.
2. **Traumatismo/hematoma escrotal.** Mais comumente secundário a parto pélvico. Costuma ser bilateral, e pode apresentar-se com hematocele, tumefação escrotal e equimoses. Raramente se transilumina. A resolução geralmente é espontânea, mas os casos graves podem exigir exploração cirúrgica, evacuação da hematocele e reparo dos testículos.

3. **Torção do apêndice testicular.** A tumefação em geral é menos intensa, e pode apresentar-se durante a palpação ou como um ponto azulado na bolsa escrotal. Os reflexos cremastéricos estão preservados, e a ultra-sonografia com Doppler para exame do fluxo ajuda a excluir torção testicular. Não há necessidade de tratamento.
4. **Hérnia encarcerada**
5. **Hemorragia escrotal idiopática espontânea.** Mais comum em neonatos grandes para a idade gestacional (GIG). Distinguível da torção pela presença de uma equimose pequena porém distinta sobre o anel inguinal superficial.
6. **Tumor.** Os tumores costumam ser indolores, sólidos e firmes. A transiluminação é negativa.
7. **Peritonite meconeal.**

XI. Os **EXAMES COMUNS** utilizados no diagnóstico de distúrbios cirúrgicos incluem:

A. **Radiografias do abdome.** Uma radiografia dos rins-ureteres-bexiga (RUB) na posição deitada é suficiente para avaliar o padrão de gases intraluminais e a espessura da mucosa. Obtém-se uma radiografia em decúbito lateral esquerdo ou radiografia lateral com raios-X transversais à mesa para verificar a presença de ar livre no abdome.
1. O clister opaco pode ser diagnóstico nos casos suspeitos da doença de Hirschsprung. Pode revelar microcólon no recém-nascido com obstrução total do intestino delgado, ou um segmento estreito no sigmóide do neonato com síndrome do tampão meconeal devida a imaturidade funcional.
2. Pode-se recorrer à seriografia GI superior com diatrizoato de meglumina para demonstrar obstruções no trato gastrintestinal superior.
3. Nos pacientes suspeitos de malrotação, uma combinação de exames contrastados pode ser necessária, começando com um deglutograma/seriografia GI superior. Utilizando-se ar ou meio de contraste, a seriografia GI superior determinará a presença ou ausência do ligamento de Treitz em posição normal. O clister opaco pode mostrar malposição do ceco, mas nem sempre exclui malrotação. Os neonatos com obstrução intestinal supostamente secundária a malrotação necessitam de cirurgia urgente para aliviar um possível vólvulo do intestino médio.

B. A ultra-sonografia é o método preferível de avaliar massas abdominais no recém-nascido. É útil para definir a presença de massas, bem como seu tamanho, formato e consistência.

C. A TC é excelente modalidade para avaliar massas abdominais e sua relação com outros órgãos. O realce por contraste pode delinear o intestino, vasos sanguíneos, rins, ureteres e bexiga.

D. A RM é útil para definir melhor a anatomia e localização das massas.

E. Deve-se restringir a PIV à avaliação da anatomia geniturinária se outras modalidades (ultra-sonografia e TC com contraste) não estiverem disponíveis. O recém-nascido concentra mal o contraste da PIV.

F. A cintilografia renal com radionuclídeo ajuda a determinar a função. É especialmente proveitosa na avaliação de anomalias geniturinárias complexas e da contribuição de cada rim para a função renal.

G. O **teste de Apt** diferencia entre sangue materno e fetal. Uma pequena quantidade de material contendo sangue é misturado com 5 mL de água e centrifugado. Uma parte de hidróxido de sódio 0,25N é acrescentada a cinco partes do sobrenadante róseo. O líquido permanece róseo na presença de sangue fetal, mas torna-se castanho rapidamente se houver sangue materno. O teste é útil apenas se a amostra não estiver contaminada por material pigmentado (p. ex., mecônio/fezes) (veja o Cap. 26A).

H. **Sangue ou amostra de escovado da mucosa bucal** para análise do DNA é o exame inicial da fibrose cística, e detectará a maioria dos casos. Quando o resultado do exame é negativo mas a suspeita clínica permanece alta, deve-se realizar o teste do suor. Idealmente, o neonato deve ter mais de 2 semanas de idade (decerto mais de 3 dias) e pesar > 2 kg para evitar resultados falso-positivos em razão do conteúdo de cloreto relativamente alto do suor de recém-nascidos, bem como resultados falso-negativos ou não interpretáveis caso < 100 mg de suor seja coletado. Pode ser necessário repetir o exame quando o neonato tiver 3 a 4 semanas de idade, se for impossível obter um volume adequado de suor.

XII. MANEJO PRÉ-OPERATÓRIO SEGUNDO O SINTOMA À APRESENTAÇÃO

A. Vômitos sem distensão

1. Deve-se observar a mecânica da alimentação do neonato. Alimentação rápida, ingestão de volume excessivo e ausência de eructação são causas de vômitos não-biliosos sem distensão.
2. As causas funcionais e mecânicas devem ser excluídas. Com freqüência, a anamnese, o exame físico e a observação das mamas são suficientes. Uma radiografia do abdome pode ser útil.
3. Se o estado geral do bebê for bom, deve-se tentar alimentá-lo com solução glicosada. Se for tolerado, deve-se tentar o leite de novo. Se os vômitos recorrerem e houver história familiar de alergia ao leite, sangue nas fezes ou percentual elevado de eosinófilos no hemograma completo, considere uma prova terapêutica com fórmula isenta de leite de vaca (p. ex., leite de soja ou fórmula elementar).

B. **Vômitos não-biliosos com distensão.** Uma avaliação geral do aspecto sadio *versus* enfermo do neonato, bem como do grau de distensão abdominal, é crucial para determinar a investigação e o manejo de vômitos não-biliosos com distensão. Em geral, deve haver um limiar baixo para investigar obstrução mecânica e funcional, começando por anamnese, exame físico, radiografias de abdome ± exames com contraste, de acordo com a apresentação clínica. Se nenhuma fonte de obstrução for identificada, muitos neonatos com vômitos não-biliosos e distensão leve respondem a supositórios de glicerina, enemas de solução

salina a 0,45% (5 mL/kg de peso corporal), estimulação retal com cateter de borracha macio, ou uma combinação dessas medidas. Alimentação limitada, estimulação do reto e atenção ao estado geral do bebê resolverão a maioria desses problemas.

C. **Vômitos biliosos e distensão abdominal**
   1. Enquanto institui as recomendações terapêuticas expostas no texto a seguir, realize ao mesmo tempo avaliação diagnóstica agressiva para excluir malrotação com vólvulo do intestino médio.
   2. **A alimentação enteral deve ser suspensa.** Descompressão gástrica contínua com sonda coletora é obrigatória se houver suspeita de obstrução intestinal. Todos os recém-nascidos com obstrução intestinal presumida devem ser transportados com uma sonda nasogástrica de aspiração instalada, conectada a uma seringa para aspiração contínua do conteúdo gástrico. A incapacidade de descomprimir o estômago pode acarretar ruptura gástrica, aspiração ou comprometimento respiratório secundário à convexidade diafragmática excessiva para dentro do tórax. Isso é especialmente importante em neonatos que serão transportados por via aérea, porque a perda de pressurização da cabine poderia criar uma situação de alto risco para ruptura de uma víscera inadequadamente drenada.
   3. Choque, desidratação e desequilíbrio eletrolítico devem ser prevenidos ou, se presentes, tratados (veja os Caps. 9 e 17).
   4. Antibióticos de amplo espectro (ampicilina e gentamicina) devem ser iniciados se houver suspeita de vólvulo ou alguma dúvida sobre a integridade do intestino. Deve-se acrescentar clindamicina se houver alto risco ou documentação de perfuração.
   5. Os exames a serem realizados incluem:
      a. Monitoração da saturação de oxigênio, pressão arterial e débito urinário.
      b. Exames de sangue, a saber:
         i. Hemograma completo, com contagem diferencial, e hemocultura.
         ii. Eletrólitos.
         iii. Gasometria arterial.
         iv. Testes da coagulação (p. ex., tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina).
      c. Exame contrastado (comece pela seriografia GI superior) para excluir malrotação.

D. **Massas.** Devem-se tomar as seguintes medidas para determinar a etiologia das massas abdominais.
   1. Hemograma completo com contagem diferencial.
   2. Medição dos níveis de catecolaminas e seus metabólitos.
   3. Exame de urina.
   4. Radiografias do tórax e abdome com o neonato em decúbito dorsal e ereto.
   5. Ultra-sonografia do abdome.
   6. TC com contraste.
   7. RM.
   8. Angiografia; venosa e arterial.
   9. Parecer da cirurgia.

XIII. MANEJO INTRA-OPERATÓRIO GERAL

A. **Equipamento de monitoração**
   1. Sonda de temperatura.
   2. Eletrocardiograma (ECG) e/ou monitor cardiovascular.
   3. A oximetria de pulso responde rapidamente às alterações no estado do paciente, mas está sujeita a artefatos.
   4. A Po_2 transcutânea (veja o Cap. 24C) é útil se a oximetria de pulso não estiver disponível, mas pode ser imprecisa no contexto de agentes anestésicos que dilatam os vasos cutâneos.
   5. Cânula arterial para monitorar os gases sanguíneos e a pressão arterial.

B. **Cateter intravenoso funcionante.** Os neonatos com onfalocele ou gastrosquise devem ter um acesso intravenoso nos membros superiores, pescoço ou couro cabeludo.

C. **Manutenção da temperatura corporal**
   1. Sala de cirurgia aquecida.
   2. Agentes anestésicos aquecidos e umidificados.
   3. Aquecimento de sangue e outras soluções ministrados durante a cirurgia.
   4. Cubra as partes expostas do recém-nascido, especialmente a cabeça (com um gorro).

D. **Reposição hídrica**
   1. Reponha a perda de > 15% do volume sanguíneo total com concentrado de hemácias aquecido.
   2. Reponha a perda por ascite com solução salina a 0,9%, mL/mL, a fim de manter a pressão arterial normal.
   3. O neonato perde cerca de 5 mL de líquido por quilograma por cada hora de exposição do intestino. Essa perda geralmente deve ser reposta com Ringer com lactato.

E. O manejo anestésico do recém-nascido é revisto no Cap. 37.

F. O manejo pós-operatório da dor é descrito no Cap. 37.

G. No pós-operatório, a necessidade hídrica do recém-nascido deve ser monitorada estreitamente, incluindo a reposição das perdas estimadas decorrentes de edema intestinal e as perdas através de drenos.

Leituras Sugeridas

Achildi O, Grewal H. Congenital anomalies of the esophagus. *Otolaryngol Clin North Am* 2007; 40:219–244.

Adzick NS, Nance ML. Medical progress: Pediatric surgery: Second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 342:1726.

American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics. Fetal therapy: Ethical considerations. *Pediatrics* 1999; 103:1061.

Chandler JC, Gauderer MWL. The neonate with an abdominal mass. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51:979–997.

Glick RD, Hicks MJ, Nuchtern JG, et al. Renal tumors in infants <6 months of age. *J Pediatr Surg* 2004; 39:522–525.

Hansen A, Puder M. *Manual of surgical neonatal intensive care*. Hamilton: BC Decker, 2003.

Irish MS, Pearl RH, Caty MG, et al. The approach to common abdominal diagnosis in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45(4):729–772.

Johnson MP, Burkowski TP, Reitleman C, et al. In utero surgical treatment of fetal obstructive uropathy: A new comprehensive approach to identify appropriate candidates for vesicoamniotic shunt therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1770.

Jona JZ. Advances in neonatal surgery. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45:605–617.

Keckler SJ, St Peter SD, Valusek PA, et al. VACTERL anomalies in patients with esophageal atresia: An updated delineation of the spectrum and review of the literature. *Pediatr Surg Int* 2007; 4:309–313.

Kunisaki SM, Barnewolt CE, Barnewolt CE, et al. Ex utero intrapartum treatment with extracorporeal membrane oxygenation for severe congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2007; 42:98–104.

Liechty KW, Crombleholme TM, Flake AW, et al. Intrapartum airway management for giant fetal neck masses: The exit (ex utero intrapartum treatment) procedure. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:870.

Nakayama D, Bose C, Chescheir N, et al. *Critical care of the surgical newborn*. Armonk: Futura Publishing, 1997.

Nuchtern JG. Perinatal neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg* 2006; 15:10–16.

Parad RB. Buccal cell DNA mutation analysis for diagnosis of cystic fibrosis in newborns and infants inaccessible to sweat chloride measurement. *Pediatrics* 1998; 101:851–855.

Reiner WG, Gearhart JP. Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal extrophy assigned to female sex at birth. *N Engl J Med* 2004; 350:333–341.

Ringer SA, Stark AS. Management of neonatal emergencies in the delivery room. *Clin Perinatol* 1989; 16:23.

Sheldon CA. The pediatric genitourinary examination: Inguinal, urethral, and genital diseases. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:1339–1380.

Stone KT, Kass EJ, Cacciarelli AA, et al.Management of suspected antenatal torsion: What is the best strategy? *J Urol* 1995; 153:782–784.

34 CUIDADOS COM A PELE

Caryn E. Douma

I. INTRODUÇÃO. A pele realiza um papel vital no período neonatal ao fornecer uma barreira protetora que auxilia na prevenção de infecções, facilitar a termorregulação e ajudar a controlar a perda hídrica insensível e o equilíbrio eletrolítico. Outras funções incluem a sensação tátil e a proteção contra toxinas. O ambiente da unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) apresenta inúmeros desafios à manutenção da integridade cutânea. As práticas da assistência rotineira, incluindo banhos, aplicação de dispositivos de monitoração, inserção e remoção de acessos intravenosos (IV), aplicação de fitas e exposição a substâncias potencialmente tóxicas, comprometem a função de barreira normal e predispõem recém-nascidos prematuros e a termo a lesões da pele. Este capítulo descreverá as diferenças fisiológicas básicas que afetam a integridade da pele neonatal, as práticas de cuidados com a pele no período neonatal imediato e os distúrbios comuns.

II. ANATOMIA. As três camadas principais da pele são a epiderme, a derme e a camada subcutânea. A epiderme é a camada mais externa que constitui a primeira linha de proteção contra lesões. Exerce uma função de barreira crucial, conservando calor e líquido e conferindo proteção contra infecções e toxinas ambientais. Seu desenvolvimento estrutural geralmente está completo com 24 semanas de gestação, mas a função de barreira da epiderme só se completa após o nascimento. A maturação demora tipicamente 2 a 4 semanas após exposição ao ambiente extra-uterino. A epiderme compõe-se principalmente de ceratinócitos, que amadurecem formando o estrato córneo. A derme é composta de colágeno e fibras de elastina que conferem elasticidade e conectam a derme com a epiderme. Os vasos sanguíneos, nervos, glândulas sudoríparas e folículos pilosos são outros componentes essenciais da derme. A camada subcutânea, composta de tecido conjuntivo adiposo, confere isolamento, proteção e armazenamento calórico.

O recém-nascido prematuro possui significativamente menos camadas de estrato córneo que neonatos a termo e adultos, o que pode ser visto pelo aspecto rosado transparente da pele. Os recém-nascidos < 30 semanas podem ter < 2 a 3 camadas de estrato córneo, em comparação com 10 a 20 em adultos e neonatos a termo. A maturação do estrato córneo é acelerada após o nascimento prematuro, e uma melhora da função de barreira e da integridade cutânea geralmente está presente dentro de 10 a 14 dias. Outras diferenças na integridade cutânea em neonatos prematuros incluem coesão reduzida entre a epiderme e derme, menos colágeno e aumento acentuado da perda hídrica transepidérmica.

III. PRÁTICAS DE CUIDADOS COM A PELE. A avaliação rotineira e a identificação e exclusão das práticas nocivas, associadas ao tratamento precoce, podem eliminar ou minorar as lesões da pele neonatal. A identificação de fatores de risco em potencial para lesão e o estabelecimento de protocolos e diretrizes de cuidados com a pele são essenciais à assistência de recém-nascidos prematuros e a termo.

Uma diretriz baseada em evidências de cuidados com a pele neonatal foi criada através da colaboração da National Association of Neonatal Nurses (NANN) e a Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses (AWHONN) (2001), no esforço de oferecer recomendações de práticas clínicas aos profissionais que assistem recém-nascidos do nascimento a 28 dias de vida. Essa diretriz é uma referência geral para a criação de normas de cuidados com a pele abrangendo toda a UTIN.

A. Prevenção de lesões

1. Inspeção e avaliação diárias de todas as superfícies cutâneas.
2. Exclusão das práticas que sabidamente causam lesão.
3. Identificação de fatores de risco.
   - a. Prematuridade.
   - b. Uso de equipamento de monitoração.
   - c. Fitas adesivas utilizadas para fixar acessos centrais e periféricos, tubos endotraqueais.
   - d. Imobilidade secundária à oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), Pavulon, ventilação de alta freqüência, o que causa necrose por compressão.
   - e. Uso de medicamentos de alto risco (vasopressores, cálcio, bicarbonato de sódio etc.).
   - f. Prevenção de lesão térmica. A temperatura de qualquer produto em contato com a pele não deve ser superior a 41 °C.

B. Banhos

1. O banho inicial deve ser realizado 2 a 4 horas após a internação, quando a temperatura foi estabilizada, a fim de prevenir o risco de hipotermia. Ofereça um ambiente controlado utilizando luzes de aquecimento e cobertores. Em neonatos < 36 semanas, o banho muitas vezes é adiado nas primeiras 24 horas.

2. Deve-se utilizar sabão suave não-alcalino.
3. Banhos diários não são indicados. Água estéril morna é suficiente para neonatos prematuros durante as primeiras semanas de vida. A freqüência preferível é não mais do que 2 ou 3 banhos por semana.

C. Adesivos

1. Reduza a utilização de adesivos e fitas.
2. Utilize produtos não-adesivos juntamente com curativos transparentes e fitas de face dupla para fixar cateteres IV.
3. Evite o uso de agentes fixadores adesivos, que são absorvidos facilmente através da pele.
4. Utilize água estéril morna ao remover adesivos da pele para evitar esfolamento da epiderme. Os removedores de adesivos contêm derivados hidrocarbonetos ou destilados do petróleo que podem resultar em toxicidade na população de neonatos pré-termo.
5. Barreiras de pectina devem ser aplicadas à pele antes da colocação de adesivos durante a fixação de cateteres umbilicais, tubos endotraqueais, sondas alimentares, cânulas nasais e bolsas coletoras de urina. Remova cuidadosamente os adesivos com gaze macia ou algodão embebido em água morna.

D. Cuidados ao cordão umbilical

1. Limpe a área do cordão umbilical com água e sabão suave durante o primeiro banho. Mantenha a área limpa e seca. Lave delicadamente com água se a área tornar-se suja de fezes ou urina.
2. A aplicação rotineira de álcool não é mais recomendada e pode retardar a queda do cordão.
3. Não se recomenda o uso rotineiro de pomadas e cremes de antibióticos.
4. Pesquise sinais de tumefação ou eritema na base do cordão.

E. Umidade

1. Considere a assistência em incubadora umidificada para neonatos com gestação < 32 semanas e/ou peso < 1.200 g a fim de reduzir a perda hídrica transepidérmica, manter a integridade cutânea, diminuir as necessidades hídricas e minorar o desequilíbrio eletrolítico. Protocolos rígidos de limpeza de equipamento devem ser empregados durante a umidificação.
2. A umidade relativa (UR) recomendada é de 75 a 80% durante os primeiros 7 dias, diminuindo para UR de 50 a 60% durante a segunda semana até a idade pós-menstrual (IPM) de 30 a 32 semanas.
3. A maioria dos recém-nascidos necessita de umidade apenas durante as primeiras 2 semanas de vida.

F. Cuidados à circuncisão

1. Mantenha um curativo com gaze vaselinada nas primeiras 24 horas.
2. Mantenha o local limpo e seco após lavar com água nos primeiros dias.

G. Desinfetantes

1. Deve-se minorar o uso de álcool isopropílico e desinfetantes à base de álcool em recém-nascidos pré-termo.
2. Utilize povidona-iodo ou clorexidina, removendo com solução salina estéril após o procedimento. As evidências atuais são inconclusivas acerca do uso de clorexidina em neonatos de baixo peso ao nascer. A exposição prolongada ou freqüente a soluções iodadas em neonatos prematuros pode afetar a função tireóidea.

H. Emolientes

1. Usam-se emolientes para prevenir e tratar ruptura e sequidão da pele.
2. Os emolientes não devem ser utilizados rotineiramente em neonatos extremamente prematuros porque podem aumentar o risco de infecção sistêmica.
3. Deve-se adotar o uso único ou um recipiente exclusivo para cada paciente a fim de minorar o risco de contaminação.
4. O produto não deve conter perfumes, corantes ou conservantes.

IV. CUIDADOS COM FERIDAS. As feridas adquiridas no período neonatal imediato estão mais comumente relacionadas com procedimentos cirúrgicos, traumatismo, dermatite de contato ou escoriação. Os protocolos de cuidados com a pele e atenção cuidadosa à posição previnem muitas das feridas comuns que exigem tratamento. Esfolamento da epiderme é comum e pode ser evitado por redução da aplicação de adesivos e emprego de barreiras protetoras. Avaliação rotineira e tratamento imediato aceleram a resolução.

A. Causas comuns de feridas neonatais

1. Procedimentos cirúrgicos.
2. Traumatismo.
3. Necrose por compressão.
4. Extravasamento de solução IV.
5. Contato prolongado com umidade ou substâncias químicas.

B. Três fases da resolução de feridas

1. **Inflamação**
   a. Ocorre quando a ferida é criada e caracteriza-se por eritema, tumefação e calor.
2. **Proliferação**
   a. Caracterizada por granulação e regeneração tecidual.
3. **Maturação**
   a. O tamanho da ferida se contrai e tecido cicatricial é visível.

C. Tratamento. Avaliação precisa seguida de tratamento eficaz imediato promove a resolução das feridas e previne lesão adicional. Planos individualizados de assistência multidisciplinar devem ser criados e implementados de acordo com a etiologia, o tipo de ferida e a idade gestacional do recém-nascido. A maioria das feridas neonatais é causada por traumatismo ou procedimentos cirúrgicos. O tratamento ideal de feridas baseia-se na avaliação, limpeza e escolha de curativos apropriadas. Existem vários produtos para cuidados com feridas que otimizam a resolução e previnem lesão adicional.

1. Avaliação de feridas

a. Avalie a cor, a espessura e os exsudatos das feridas por meio de recursos adotados na unidade para obter documentação objetiva e consistente.

2. Limpeza de feridas

a. Evite usar anti-sépticos em feridas abertas. Solução salina a 0,9% estéril (SS) é o agente preferível para remover restos e tecido necrótico, por meio de fricção delicada ou irrigação.

b. Os sinais clínicos de infecção podem exigir cultura e tratamento com antibióticos locais ou sistêmicos.

3. Curativos e produtos para feridas comuns

a. Os curativos oclusivos e não-aderentes proporcionam um ambiente úmido para promover a resolução e protegem o local de lesão adicional.

b. Gaze.

c. Hidrocolóides.

d. Hidrogéis.

e. Cremes de barreira.

V. EXTRAVASAMENTO E INFILTRAÇÃO DE SOLUÇÕES INTRAVENOSAS. As lesões por extravasamento e infiltração de soluções intravenosas podem ser prevenidas por avaliação freqüente do local e intervenção apropriada.

A. Prevenção

1. Avaliação do local de hora em hora e documentação da integridade do acesso IV.
2. As infusões IV periféricas não devem exceder concentrações de glicose de 12,5%.
3. Utilize um acesso central sempre que possível para vasopressores e outros medicamentos de alto risco.

B. Tratamento

1. Quando ocorre infiltração ou extravasamento, interrompa a infusão imediatamente e eleve o membro. Não aplique calor nem gelo, porque pode haver lesão tecidual adicional. Intervenção farmacológica deve ser realizada tão logo possível, porém no máximo 12 a 24 horas após o momento da lesão.
2. Usa-se hialuronidase para tratar a infiltração ou extravasamento de soluções hiperosmolares ou extremamente alcalinas. Administre uma solução de 150 unidades/mL em SS. Injete 0,2 mL por via subcutânea em cinco pontos separados em torno da borda de resolução da infiltração por meio de uma agulha calibre 25 ou 27. Troque a agulha após cada entrada na pele.
3. Usa-se a fentolamina para tratar a lesão causada por extravasamento de agentes vasoconstritores, como dopamina, epinefrina ou dobutamina. Utilize uma solução de 1 mg/mL de fentolamina diluída em SS. Injete 0,2 mL por via subcutânea em cinco pontos separados em torno da borda de resolução da infiltração por meio de uma agulha calibre 25 ou 27. Troque a agulha após cada entrada na pele.
4. Se a lesão for grave, considere o parecer da cirurgia plástica.

VI. LESÕES CUTÂNEAS COMUNS. Lesões cutâneas transitórias são comuns no período neonatal. Dentre as mais comuns estão:

A. Eritema tóxico.

1. Disseminação de máculas, pápulas e até mesmo algumas vesículas, ou pústulas brancas ou amarelas pequenas que geralmente ocorrem no tronco, mas também aparecem freqüentemente nos membros e na face. Acomete até 70% dos recém-nascidos a termo; raramente ocorre em neonatos prematuros.
2. Etiologia desconhecida.
3. O conteúdo das vesículas em esfregaço com coloração de Wright mostra predomínio de eosinófilos.
4. Não há necessidade de tratamento.

B. Dermatite das fraldas

1. Causada mais freqüentemente por sensibilidade às substâncias químicas contidas em detergentes, roupas ou fraldas.
2. Prevenção é o melhor tratamento, mantendo a região das fraldas limpa com água morna e produtos de barreira, se necessário.
3. Não se recomenda o uso de talcos.

C. Mílio

1. Múltiplas pápulas ou cistos branco-perolados ou amarelo-pálidos encontrados principalmente no nariz, no queixo e na fronte em neonatos a termo.
2. Consiste em cistos epidérmicos de até 1 mm de diâmetro que surgem em conexão com o folículo pilossebáceo.

   a. Desaparece nas primeiras semanas e não requer tratamento.

D. Hiperplasia das glândulas sebáceas

1. Semelhante ao mílio, com lesões menores e mais numerosas confinadas principalmente ao nariz, lábio superior e queixo.
2. Raramente ocorre em recém-nascidos prematuros.
3. Relacionada com estimulação por androgênios maternos.
4. Desaparece nas primeiras semanas.

VII. ANORMALIDADES VASCULARES. As anormalidades vasculares ocorrem em até 40% dos recém-nascidos. Os hemangiomas aparecem em 1 a 3% dos bebês ao nascimento e desenvolvem-se em outros 10% durante os primeiros meses de vida. Os neonatos prematuros têm incidência mais alta de hemangiomas, especialmente aqueles com peso ao nascer < 1.000 g. A maioria dos hemangiomas resolve-se totalmente até 12 anos e não requer intervenção, a menos que interfiram em funções vitais.

A. Hemangiomas cavernosos

1. Os hemangiomas em morango profundos muitas vezes estão presentes ao nascimento. A lesão cresce durante o primeiro ano, mas a regressão com freqüência é incompleta. Pode estar associada a complicações significativas, como hemorragia devida a aprisionamento plaquetário (síndrome de Kasabach-Merritt), hipertrofia das estruturas envolvidas (síndrome de Klippel-Trenaunay), insuficiência cardíaca (devida a anastomoses arteriovenosas) e infecção. O tratamento pode envolver cirurgia, oclusão, terapia a *laser*, esteróides ou interferon alfa.

B. Nevo simples (mancha salmão ou hemangioma maculoso)

1. Lesão maculosa, rósea e plana encontrada na fronte, pálpebra superior, área nasolabial, glabela ou nuca. É a lesão vascular mais comumente encontrada no recém-nascido, ocorrendo em 30 a 40% dos neonatos. Freqüentemente chamada de bicada da cegonha, consiste em capilares dérmicos distendidos. A maioria resolve-se até 1 ano de idade, exceto aquelas presentes no pescoço.

C. Nevo flâmeo (mancha em vinho-do-porto)

1. Lesão violácea-avermelhada plana ou um pouco elevada encontrada mais comumente na face. A lesão é uma malformação vascular, com vasos semelhantes a capilares dilatados que não involuem. Com freqüência são unilaterais e podem ser acompanhados de hemangiomas das estruturas subjacentes. A associação do nevo flâmeo na região da primeira divisão do nervo trigêmeo a lesões corticais encefálicas denomina-se síndrome de Sturge-Weber.

D. Hemangioma em morango

1. Pode estar presente ao nascimento ou apresentar-se como uma mácula pálida com margens irregulares. É mais comum na cabeça, no pescoço e no tronco, mas pode ocorrer em qualquer local. A maioria das lesões cresce rapidamente durante o primeiro semestre de vida e continua a crescer no primeiro ano. A maioria involui totalmente até 4 ou 5 anos de idade.

E. Distúrbios dos vasos linfáticos

1. Linfangiomas.
2. Higroma cístico.
3. Linfedema.

VIII. ANORMALIDADES DA PIGMENTAÇÃO. Lesões pigmentares podem estar presentes ao nascimento e são mais freqüentemente benignas. Algumas das lesões mais comuns são sucintamente descritas no texto a seguir. Um padrão difuso de hiperpigmentação é incomum no período neonatal e pode indicar uma variedade de distúrbios hereditários, nutricionais ou metabólicos. A hipopigmentação em padrão difuso pode estar associada a doenças endócrinas, metabólicas ou genéticas.

A. Manchas mongólicas

1. Lesões pigmentadas benignas encontradas em 70 a 90% dos neonatos negros, latinos e asiáticos. As lesões podem ser pequenas ou grandes, de cor azul-acinzentada ou negro-azulada.
2. Causadas por maior número de melanócitos, encontradas mais comumente na região lombossacral.

B. Manchas café-com-leite

1. Lesões castanhas, planas, redondas ou ovais com bordas lisas que ocorrem em 10% dos recém-nascidos normais.
2. Geralmente têm pouca ou nenhuma importância, mas podem indicar neurofibromatose se houver > 6 lesões ou se maiores do que 4 a 6 cm.

C. Albinismo

1. Mais comumente distúrbio autossômico recessivo que reflete síntese anormal de melanina levando a produção deficiente de pigmento. O único tratamento eficaz é a proteção da luz.

D. Piebaldismo (albinismo parcial)

1. Distúrbio autossômico dominante presente ao nascimento caracterizado por máculas esbranquiçadas no couro cabeludo e fronte, estendendo-se aos membros. Os cabelos também podem ser envolvidos. Um "topete" branco, como na síndrome de Waardenburg, é uma manifestação do distúrbio.

E. Nevos juncionais

1. Lesões castanhas ou negras, planas ou um pouco elevadas presentes ao nascimento que ocorrem na junção da derme e epiderme. São lesões benignas que não exigem tratamento.

F. Nevos compostos

1. Maiores que os nevos juncionais, envolvem a derme e epiderme. Recomenda-se sua remoção para reduzir a possibilidade de progressão subseqüente para melanoma maligno.

G. Nevos pilosos gigantes

1. Presentes ao nascimento, podem envolver 20 a 30% da superfície corporal; outras anormalidades pigmentares freqüentemente estão presentes. Castanhos a negros e de aspecto coriáceo, também conhecidos como nevos do tronco do banhista, exibem uma grande quantidade de pêlos e pode haver envolvimento do sistema nervoso central. A remoção cirúrgica é indicada por razões estéticas e porque eles podem evoluir para melanoma maligno.

IX. ANORMALIDADES DO DESENVOLVIMENTO DA PELE

A. Depressões e seios cutâneos podem ocorrer em qualquer parte do corpo, porém são mais comuns sobre proeminências ósseas como escápula, articulação do joelho e quadril. Podem ser depressões simples na pele sem importância patológica ou verdadeiros tratos sinusais que se conectam com estruturas mais profundas.

1. Uma depressão ou seio pilonidal pode surgir na área sacral. Um seio que seja profundo mas não se comunique com as estruturas subjacentes geralmente é insignificante.
2. Alguns seios profundos conectam-se com o sistema nervoso central. Em alguns casos, uma depressão, às vezes acompanhada de nevo ou hemangioma, assinala um distúrbio subjacente da coluna vertebral. O diagnóstico dessas lesões requer ultra-sonografia, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM).
3. Os seios ou cistos dérmicos ao longo da bochecha ou linha mandibular ou que se estendem ao pescoço podem representar remanescentes de estruturas das fendas branquiais do embrião.
4. Um seio pré-auricular é a lesão mais comum, e pode ser unilateral ou bilateral. Aparece na parte mais ântero-superior do trago da orelha externa. Raramente causa problemas no período neonatal, mas pode exigir excisão subseqüente devido a infecção.

B. Pequenos apêndices cutâneos podem ocorrer na parede torácica, próximo à mama, e não têm importância.

C. A aplasia cutânea (ausência congênita da pele) é mais freqüente na linha média da parte posterior do couro cabeludo. O tratamento consiste em proteção contra traumatismo e infecção. Ocorre nas trissomias do 13 e 18.

X. OUTROS DISTÚRBIOS CUTÂNEOS. A identificação completa e descrição de todos os distúrbios dermatológicos fogem ao escopo deste capítulo. Consulte a seção Leituras Sugeridas. Vários dos distúrbios hereditários e desenvolvimentais são citados no texto a seguir.

A. Distúrbios descamativos

1. As causas mais comuns de descamação no período neonatal estão presentes em recém-nascidos pós-maturos ou dismaturos. O distúrbio é limitado no tempo e transitório, sem conseqüências a longo prazo.
2. Distúrbios descamativos menos comuns que ocorrem no primeiro mês de vida incluem ictiose em arlequim, bebê colódio, ictiose ligada ao X, ictiose bolhosa e outros.

B. Erupções vesicobolhosas

1. A epidermólise bolhosa caracteriza-se por lesões que aparecem ao nascimento ou nas primeiras semanas. A intensidade dos sintomas varia desde bolhas simples não-cicatriciais a formas mais graves com lesões grandes e numerosas que produzem cicatrizes, contrações e perda de áreas extensas da epiderme. A prevenção de infecção e a proteção das superfícies cutâneas frágeis são os objetivos do tratamento. Diversas formas incluem epidermólise bolhosa simples, epidermólise bolhosa letal, epidermólise bolhosa distrófica (autossômicas dominantes e recessivas).

C. Infecção

1. As infecções causadas por bactérias (especialmente estafilococos, *Pseudomonas*, *Listeria*), vírus (herpes simples) ou fungos (p. ex., *Candida*) também podem causar manifestações vesiculosas, bolhosas ou outras lesões cutâneas.

Leituras Sugeridas

Lund C, Kuller J, Lane A, et al. Neonatal skin care: The scientific basis for practice JOGNN. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1999; 28(3):241–254.

Lund CH, Kuller J, Lane AT, et al. Neonatal skin care: Evaluation of the AWHONN/NANN research-based practice project on knowledge and skin care practices. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses/ National Association of Neonatal Nurses JOGNN. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2001; 30(1):30–40. Neonatal Skin Care. *Evidence-based clinical practice guideline*. The Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, National Association of Neonatal Nurses, 2001.

RETINOPATIA DA PREMATURIDADE

Deborah K. VanderVeen e John A.F. Zupancic

35A

PRINCÍPIOS GERAIS

I. DEFINIÇÃO. RETINOPATIA DA PREMATURIDADE (RP) é um distúrbio vasoproliferativo multifatorial da retina cuja incidência aumenta inversamente com a idade gestacional. Cerca de 65% dos recém-nascidos com peso ao nascer < 1.250 g e 80% daqueles com peso ao nascer < 1.000 g apresentarão algum grau de RP.

II. PATOGENIA

A. Desenvolvimento normal. Após o desenvolvimento da esclera e corióide, os elementos retinianos, incluindo fibras nervosas, células ganglionares e fotorreceptores, migram a partir do disco óptico no pólo posterior do olho e movem-se em direção à periferia. Na idade gestacional de 28 semanas, os fotorreceptores terão avançado 80% da distância até o seu ponto de permanência na *ora serrata*. Antes do desenvolvimento dos vasos retinianos, a retina avascular recebe seu suprimento de oxigênio por difusão através da retina a partir dos vasos da corióide. Os vasos retinianos, que se originam das células fusiformes da adventícia dos vasos hialóideos no disco óptico, começam a migrar para a periferia com 16 semanas de gestação. A migração está completa com 36 semanas no lado nasal e 40 semanas no lado temporal.

B. Possíveis mecanismos de lesão. As observações clínicas sugerem que o início da RP consiste em dois estágios.

1. O **primeiro estágio** envolve insulto(s) inicial(is), como hiperoxia, hipoxia ou hipotensão, em um momento crítico da vascularização retiniana que resulta em vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo para a retina em desenvolvimento, com parada subseqüente do desenvolvimento vascular. Supõe-se que a hiperoxia relativa após o nascimento sub-regule a produção de fatores de crescimento, como o fator de crescimento endotelial vascular, que são essenciais ao desenvolvimento normal dos vasos retinianos.
2. Durante o **segundo estágio,** ocorre neovascularização. Acredita-se que esse crescimento de vasos retinianos aberrantes seja promovido por fatores angiogênicos em excesso (como o fator de crescimento endotelial vascular) liberados pela retina avascular isquêmica relativamente hipóxica. Os neovasos crescem através da retina para dentro do corpo vítreo. Tais vasos são permeáveis e podem ocorrer hemorragia e edema. Proliferação fibrovascular extra-retiniana extensa e acentuada pode provocar descolamento da retina e função retiniana anormal. Na maioria dos neonatos acometidos, contudo, a doença é leve e regride espontaneamente.

C. Fatores de risco. A RP está consistentemente associada a idade gestacional baixa, baixo peso ao nascer e exposição prolongada ao oxigênio. Ademais, fatores de risco em potencial ou confirmados incluem labilidade da necessidade de oxigênio e marcadores da gravidade da doença neonatal, como ventilação mecânica, infecção sistêmica, transfusão sanguínea e hemorragia intraventricular.

III. DIAGNÓSTICO

A. Triagem. Como não existem sinais ou sintomas clínicos precoces que indiquem o aparecimento de RP, exames precoces e regulares da retina são essenciais. O momento de ocorrência da RP está relacionado com a maturidade dos vasos retinianos, e, portanto, com a idade pós-natal. No estudo Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (CRYO-ROP) para neonatos < 1.250 g as idades pós-natais medianas no início da RP estágio 1, doença pré-liminar e doença liminar foram, respectivamente, 34, 36 e 37 semanas. No momento do primeiro exame, 17% dos neonatos tinham RP, e a RP pré-liminar foi descrita desde 29 semanas de idade gestacional. Como uma RP que satisfaça os critérios de tratamento pode ser alcançada em qualquer idade pós-natal, todos os neonatos pré-termo que preenchem os critérios de triagem e recebem alta antes de mostrarem resolução da RP ou de ter vasculatura retiniana madura devem continuar a submeter-se a exames oftalmológicos após a alta.

B. Diagnóstico. A RP é diagnosticada por exame da retina com oftalmoscopia indireta; o exame deve ser realizado por oftalmologista treinado na triagem de RP. A recomendação atual é pela triagem de todos os recém-nascidos com peso ao nascer < 1.500 g ou idade gestacional < 30 semanas. Aqueles que nascem após 30 semanas de idade gestacional podem ser considerados para a triagem caso tenham apresentado enfermidade (p. ex., síndrome de desconforto respiratório grave, hipotensão exigindo suporte pressórico ou cirurgia nas primeiras semanas de vida). Como a época da RP está relacionada com a idade pós-natal, os neonatos com

idade gestacional < 26 semanas são examinados na idade pós-natal de 6 semanas, aqueles de 27 a 28 semanas na idade pós-natal de 5 semanas, aqueles de 29 a 30 semanas na idade pós-natal de 4 semanas e aqueles > 30 semanas na idade pós-natal de 3 semanas. Os pacientes são examinados a cada 2 semanas, até que os vasos retinianos tenham crescido até a *ora serrata* e a retina seja considerada madura. Se a RP for diagnosticada, a freqüência de exames depende da intensidade e rapidez de progressão da doença.

IV. CLASSIFICAÇÃO E DEFINIÇÕES

A. Classificação. Usa-se a International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) para classificar a RP. Esse sistema de classificação consiste em quatro componentes (veja a Fig. 35A.1).

1. A **localização** refere-se à distância percorrida pelos vasos sanguíneos retinianos em desenvolvimento. A retina divide-se em três círculos ou zonas concêntricas.
   a. A **zona 1** é um círculo imaginário com o nervo óptico no centro e um raio igual ao dobro da distância do nervo óptico à mácula.
   b. A **zona 2** estende-se da borda da zona 1 ao equador no lado nasal do olho e até aproximadamente metade da distância até a *ora serrata* no lado temporal.
   c. A **zona 3** consiste na área externa em forma de crescente que se estende da zona 2 até a *ora serrata* temporalmente.
2. A intensidade refere-se ao **estágio** da doença.
   a. **Estágio 1.** Uma linha de demarcação aparece como uma fina linha branca que separa a retina normal da retina avascular subdesenvolvida.
   b. **Estágio 2.** Uma crista de tecido fibrovascular com altura e largura substitui a linha do estágio 1. Estende-se para dentro a partir do plano da retina.
   c. **Estágio 3.** A crista exibe proliferação fibrovascular extra-retiniana. Vasos sanguíneos anormais e tecido fibroso desenvolvem-se na borda da crista e estendem-se para dentro do corpo vítreo.
   d. **Estágio 4.** Descolamento parcial da retina pode sobrevir quando o tecido cicatricial traciona a retina. O estágio 4A significa descolamento parcial fora da mácula, de modo que ainda há uma chance de visão boa. O estágio 4B é descolamento parcial envolvendo a mácula, desse modo limitando a probabilidade de visão boa naquele olho.
   e. **Estágio 5.** Há descolamento total da retina. A retina adquire um aspecto afunilado e é descrita como aberta ou estreita nas regiões anterior e posterior.
3. **Doença plus** é uma denominação adicional que se refere à presença de dilatação vascular e tortuosidade dos vasos retinianos posteriores em pelo menos dois quadrantes. Isso indica um grau mais intenso de RP, e também pode estar associado a ingurgitamento vascular da íris, rigidez pupilar e opacidade vítrea. A **doença pré-plus** descreve anormalidades vasculares do pólo posterior (dilatação venosa leve ou tortuosidade arterial) que estão presentes mas são insuficientes para o diagnóstico da doença plus.
4. A **extensão** diz respeito à localização circunferencial da doença e é descrita como horas de um relógio na zona apropriada.

B. Definições

1. **RP posterior agressiva** (previamente chamada de *doença de Rush*) é uma forma grave, incomum e rapidamente progressiva de RP caracterizada por sua localização posterior (em geral, zona 1) e proeminência da doença plus desproporcional à retinopatia periférica. A RP estágio 3 pode aparecer como uma rede intra-retiniana plana de neovascularização. Quando não tratado, esse tipo de RP geralmente evolui para o estágio 5.
2. **RP liminar** está presente se 5 ou mais horas (setores de 30 graus) contíguas ou 8 horas cumulativas mostrarem estágio 3 com doença plus na zona 1 ou 2. Este é o nível de RP no qual se prevê que o risco de cegueira é de no mínimo 50%, e no qual o estudo CRYO-ROP mostrou que esse risco poderia ser reduzido para aproximadamente 25%.
3. **RP pré-liminar** é qualquer um dos seguintes: RP da zona 1 de qualquer estágio inferior ao limiar; RP da zona 2 no estágio 2 e doença plus; RP da zona 2 no estágio 3 sem doença plus; ou RP da zona 2 no estágio 3 e doença plus com menos do que o número mínimo de setores no estágio 3. O estudo do tratamento precoce da RP mostrou que para olhos com RP pré-liminar de alto risco, o tratamento precoce reduz o risco de cegueira para aproximadamente 15% (veja seção V).

V. ÉPOCA DO TRATAMENTO

A. As recomendações atuais são considerar o tratamento da RP pré-liminar do "tipo 1", que inclui na zona 1, qualquer RP e doença plus ou estágio 3 com ou sem doença plus, e na zona 2, RP no estágio 2 ou 3 com doença plus. Recomenda-se observação para a RP pré-liminar do "tipo 2", que inclui a RP da zona 1 no estágio 1 ou 2 sem doença plus, ou RP da zona 2 no estágio 3 sem doença plus.

B. O tratamento deve ser considerado para um olho com RP do tipo 2 quando ocorrer evolução para o tipo 1 ou RP liminar.

VI. PROGNÓSTICO

A. Prognóstico a curto prazo. Os fatores de risco da RP que necessita de tratamento incluem localização posterior (zona 1 ou zona 2 posterior), presença de RP no primeiro exame, intensidade crescente do estágio, envolvimento circunferencial, presença da doença plus e rápida evolução da doença. A maioria dos recém-nascidos com RP no estágio 1 ou 2 terá regressão espontânea. No estudo CRYO-ROP de neonatos com peso

Children's Hospital Boston

PARECER OFTALMOLÓGICO PARA RETINOPATIA DA PREMATURIDADE (RP)

Idade gestacional (semanas) ____ Peso ao nascer ____g

Data do exame ______ Idade ajustada (semanas) ____

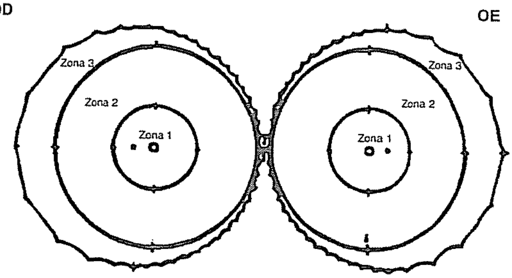
Oftalmologista ______________________
(NOME LEGÍVEL)

EXAME:

☐ Prontuário pertinente revisto

Oftalmoscopia estendida

OD **OE**



Exame com lanterna (ambos os olhos)

☐ Externo ☐ Câmara anterior
☐ Pálpebras ☐ Íris
☐ Conjuntiva ☐ Lente
☐ Córnea ☐ ________

COMENTÁRIOS: ______________________

OD	Outros achados *(marque com um "X")*	OE
____	Dilatação/Tortuosidade	____
☐	Leve	☐
☐	Moderada	☐
☐	Grave	☐
____	Dilatação de vasos da íris	____
____	Rigidez pupilar	____
____	Opacidade vítrea	____
____	Hemorragias	____
	Tufos neovasculares posteriores à crista	
____		____
	Cilindros neovasculares posteriores à crista	
____		____

OD	Diagnóstico sucinto	OE
____	Retina madura	____
____ Zona	Imatura, sem RP	____ Zona
	RP	

Estágio	Zona	Número de horas de relógio	Estágio	Zona	Número de horas de relógio
____	____	____	____	____	____

Outros: ______________________

Plano: Repetir exame em: ____________

Examinado por: ______________________
(Assinatura)

CRM ☐☐☐☐☐

Fig. 35A.1 Exemplo de formulário do parecer oftalmológico.

ao nascer < 1.250 g, a incidência global de RP foi de 66%; o estágio 1 foi o estágio mais alto alcançado em 25% e o estágio 2, em 22%. A RP pré-liminar foi alcançada em 18% e a RP liminar em 6%. Qualquer doença da zona 3 tem excelente prognóstico de recuperação total.

B. Prognóstico a longo prazo. Os neonatos com RP significativa estão sob risco mais alto de miopia intensa, anisometropia e outros erros de refração, estrabismo, ambliopia, astigmatismo, descolamento tardio da retina e glaucoma. **Doença cicatricial** refere-se a cicatrizes residuais na retina e pode estar associada a descolamento da retina anos depois. O prognóstico da RP no estágio 4 depende do envolvimento da mácula; a chance de visão boa é maior quando a mácula não é acometida. Depois que a retina descolou, o prognóstico de visão boa é reservado, mesmo com refixação cirúrgica, embora alguma visão útil possa ser preservada. Todos os neonatos prematuros que satisfaçam os critérios de triagem, independentemente do diagnóstico de RP, estão sob risco de problemas visuais a longo prazo, em virtude de anormalidades oculares ou neurológicas. Recomendamos avaliação de acompanhamento por um oftalmologista treinado em

seqüelas neonatais por volta de 1 ano de idade, ou mais cedo caso se tenham observado anormalidades oculares ou visuais.

VII. PREVENÇÃO. Atualmente, não existem métodos comprovados para prevenir a RP. Múltiplos estudos clínicos grandes sobre prevenção da RP foram realizados, avaliando o uso da profilaxia com vitamina E, redução da exposição a luz forte e administração de penicilamina, mas nenhuma dessas intervenções mostrou benefício claro. Estudos não randomizados sugeriram que limites de saturação de oxigênio mais baixos ou mais estreitamente regulados no início da evolução neonatal podem reduzir a intensidade da RP sem efeitos adversos sobre a mortalidade, displasia broncopulmonar ou seqüelas neurológicas. Diversos estudos randomizados multicêntricos para testar essa hipótese formalmente estão em andamento, mas os resultados só aparecerão dentro de vários anos.

VIII. TRATAMENTO

A. Terapia a *laser*. A terapia de fotocoagulação a *laser* da RP é o tratamento inicial preferido na maioria dos centros. O tratamento a *laser* é ministrado através de um oftalmoscópio indireto e aplicado à retina avascular anterior à crista de proliferação fibrovascular extra-retiniana por 360 graus. Aplicam-se em média 1.000 pontos em cada olho, mas o número varia desde algumas centenas até 2.000. A fotocoagulação com *laser* de argônio e diodo foi utilizada com sucesso em recém-nascidos com RP grave. Pode-se realizar o procedimento na unidade de terapia intensiva neonatal, geralmente com anestesia local e sedação, evitando alguns dos efeitos adversos da anestesia geral. Observações clínicas e estudos comparativos sugerem que a terapia a *laser* é pelo menos tão eficaz quanto a crioterapia na obtenção de resultados visuais favoráveis. Relatou-se o desenvolvimento de cataratas, glaucoma ou isquemia do segmento anterior após cirurgia a *laser* ou crioterapia.

B. Crioterapia. Aplica-se uma criossonda à superfície externa da esclera, e as áreas periféricas à crista da RP são congeladas até que toda a retina avascular anterior tenha sido tratada. Realizam-se cerca de 35–75 aplicações em cada olho. O procedimento em geral é realizado sob anestesia geral. A crioterapia causa mais inflamação e requer mais analgesia do que a terapia a *laser*, mas pode ser necessária em casos especiais, como quando há dilatação pupilar precária ou hemorragia vítrea, ambas as quais impedem a terapia a *laser* adequada.

C. Refixação da retina. Depois que a mácula se descola na RP no estágio 4B ou 5, realiza-se geralmente uma cirurgia na tentativa de refixar a retina. O procedimento pode incluir vitrectomia com ou sem lensectomia, e a descamação da membrana é necessária para remover as forças tracionais que descolaram a retina. Um procedimento de introflexão escleral pode ser útil nos descolamentos mais periféricos, com drenagem do líquido sub-retiniano para os descolamentos efusionais. Reoperações devido a novo descolamento da retina são comuns. Ainda que a retina seja fixada com êxito, com raras exceções, o desfecho visual está na faixa da cegueira legal. Contudo, a despeito da baixa medida da visão, as crianças consideram útil qualquer grau de visão, e a RP no estágio 5 não tratada resultará em ausência de percepção da luz. A consecução até mesmo de visão mínima pode fazer uma grande diferença na qualidade de vida geral da criança.

D. Suplementação de oxigênio. Realizou-se um grande estudo clínico para determinar se a suplementação de oxigênio para neonatos com RP pré-liminar limitaria a evolução para RP liminar. O estudo não mostrou redução significativa do número de neonatos que evoluíram para RP liminar. Na análise de um subgrupo, contudo, pareceu que a oxigenoterapia suplementar pode ser benéfica para neonatos com RP pré-liminar sem doença plus.

Leitura Sugerida

American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006; 117:572–576; Errata: *Pediatrics* 2006; 117:572–576.

PERDA AUDITIVA EM EGRESSOS DA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL

35B

Jane E. Stewart e Jeffrey W. Stolz

I. DEFINIÇÃO. Os egressos da unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) estão sob alto risco de apresentar perda auditiva. Quando não detectada, a perda auditiva pode resultar em atrasos no desenvolvimento da linguagem, comunicação e cognição. A perda auditiva enquadra-se em quatro categorias principais.

A. Perda neurossensorial origina-se de desenvolvimento anormal ou lesão das células pilosas cocleares (órgão final sensorial) ou nervo auditivo.

B. Perda condutiva decorre de interferência na transmissão do som do canal auditivo externo para a orelha interna. A causa mais comum de perda auditiva condutiva é líquido na orelha média, ou efusão na orelha média. As causas anatômicas são menos comuns, como microtia, estenose de canal ou fixação do estribo, que são freqüentes em recém-nascidos com malformações craniofaciais.

C. Dissincronia auditiva ou neuropatia auditiva. Nesse tipo menos comum de perda auditiva, a orelha interna ou cóclea parece receber os sons normalmente; contudo, a transferência do sinal da cóclea para o nervo auditivo é anormal. A etiologia desse distúrbio não é bem compreendida; porém, os bebês que têm hiperbilirrubinemia intensa, prematuridade, hipoxia e distúrbios imunes estão sob risco aumentado. Há também relato de predisposição genética à dissincronia auditiva.

D. Perda auditiva central. Nesse tipo de perda auditiva, o canal auditivo e a orelha interna estão intactos, e as vias neurossensoriais são normais, mas o processamento auditivo é anormal em níveis superiores do sistema nervoso central.

II. INCIDÊNCIA. A incidência global de perda auditiva congênita grave é de 1 a 3 por 1.000 nascidos vivos. Contudo, 2 a 4 por 100 bebês que sobrevivem à terapia intensiva neonatal têm algum grau de perda auditiva neurossensorial.

III. ETIOLOGIA

A. Genética. Acredita-se que cerca de 50% da perda auditiva congênita seja de origem genética, 70% autossômica recessiva, 15% autossômica dominante e 15% com outros tipos de transmissão genética. A causa genética mais comum de perda auditiva é uma mutação no **gene da conexina 26 (Cx26)**, localizado no cromossomo 13q11-12. A taxa de portadores dessa mutação é de 3%, e ela causa 20 a 30% dos casos de perda auditiva congênita. A deleção do **gene mitocondrial** 12SrRNA, A1555G, está associada a predisposição a perda auditiva após exposição aos antibióticos aminoglicosídios. **Outras mutações**, como as do gene SLC26A4 e do gene da conexina 30 (Cx30), estão associadas a perda auditiva neonatal. Cerca de 30% dos neonatos com perda auditiva apresentam outros problemas médicos que fazem parte de uma **síndrome**. São conhecidas mais de 400 síndromes que incluem perda auditiva (p. ex., de Alport, Pierre Robin, Usher, Waardenburg, trissomia do 21).

B. Não-genética. Em aproximadamente 25% dos casos de perda auditiva infantil, uma causa não-genética é identificada. Acredita-se que a perda auditiva seja secundária a lesão do sistema auditivo em desenvolvimento no período intraparto ou perinatal. Essa lesão pode advir de infecção, hipoxia, isquemia, doença metabólica, medicação ototóxica ou hiperbilirrubinemia. Os neonatos pré-termo e a termo que necessitam de terapia intensiva neonatal são freqüentemente expostos a tais fatores.

1. A infecção congênita por **citomegalovírus (CMV)** é a causa mais comum de perda auditiva neurossensorial não-hereditária. Cerca de 1% de todas as crianças nascem com infecção por CMV. Dentre elas (~40.00 neonatos/ano), 10% exibem sinais clínicos de infecção ao nascimento (pequeno para a idade gestacional, hepatoesplenomegalia, icterícia, trombocitopenia, neutropenia, calcificações intracranianas, exantema), e 50 a 60% desses bebês apresentam perda auditiva. Embora a maioria (90%) dos recém-nascidos com infecção por CMV não tenha sinais clínicos de infecção, a perda auditiva ainda acomete 10 a 15% desses neonatos. Como não existe tratamento estabelecido do CMV no recém-nascido, a prevenção da perda auditiva é impossível. O tratamento com o agente antiviral ganciclovir está sendo estudado, e dados preliminares indicam que ele pode prevenir o aparecimento e/ou a progressão da perda auditiva.

C. Fatores de risco. O Joint Committee on Infant Hearing citou os seguintes indicadores de risco para perda auditiva neurossensorial e/ou condutiva progressiva ou de início tardio.

1. Preocupação dos pais ou cuidadores acerca da audição, fala, linguagem ou atraso do desenvolvimento.
2. História familiar de perda auditiva permanente na infância.
3. Estigmas ou outros achados associados a uma síndrome sabidamente acompanhada de perda auditiva neurossensorial ou condutiva, ou disfunção da tuba de Eustáquio.

4. Infecções pós-natais associadas a perda auditiva neurossensorial, incluindo a meningite bacteriana.
5. Infecções *in utero* como CMV, herpes, rubéola, sífilis, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e toxoplasmose.
6. Indicadores neonatais: especialmente, hiperbilirrubinemia em um nível sérico que exija exsanguineotransfusão (alguns centros empregam o nível ≥ 20 mg/dL como diretriz geral de risco), hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido associada a ventilação mecânica, distúrbios que exigem o uso de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e tratamento prolongado com ventilação mecânica.
7. Síndromes associadas a perda auditiva progressiva como a neurofibromatose, osteopetrose e síndrome de Usher.
8. Distúrbios neurodegenerativos, como a síndrome de Hunter, ou neuropatias sensitivomotoras, como a ataxia de Friedreich e a síndrome de Charcot-Marie-Tooth.
9. Traumatismo craniano.
10. Otite média recorrente ou persistente com efusão por no mínimo 3 meses.

No entanto, uma proporção substancial dos neonatos com perda auditiva congênita não tem fatores de risco identificados. Novas recomendações para a identificação dos neonatos sob risco de perda auditiva de início tardio e perda auditiva progressiva são esperadas do Joint Committee on Newborn Hearing Screening no futuro próximo.

D. **Detecção.** Recomenda-se a triagem auditiva neonatal universal para detectar perda auditiva tão logo possível. O Joint Committee on Infant Hearing e a Academia Americana de Pediatria endossam o objetivo de que 100% dos recém-nascidos sejam testados durante sua internação ao nascimento. A implementação dessa recomendação está a caminho; muitos estados sancionaram legislação para garantir que esse objetivo seja alcançado prontamente.

IV. **EXAMES DE TRIAGEM.** Os métodos atualmente aceitáveis de triagem fisiológica da audição em recém-nascidos são a resposta auditiva do tronco encefálico e as otoemissões acústicas evocadas (OEAE). Um limiar ≥ 35 dB foi estabelecido como ponto de corte para triagem anormal, a qual suscita exames adicionais.

A. **Respostas auditivas do tronco encefálico (BERA).** O BERA mede as ondas eletroencefalográficas geradas pelo sistema auditivo em resposta a cliques através de três eletrodos colocados sobre o couro cabeludo do neonato. A forma de onda típica registrada pelos eletrodos torna-se mais bem definida com o aumento da idade pós-natal. O BERA é mais confiável após 34 semanas de idade pós-menstrual. A versão automatizada do BERA permite execução rápida e fácil por técnicos treinados. Atualmente, em razão do risco mais alto de lesão das vias auditivas além da cóclea (nervo auditivo), incluindo dissincronia auditiva, o BERA é o método de triagem preferível para avaliar perda auditiva nos neonatos egressos da UTIN.

B. **OEAE.** Esse método registra o *feedback* acústico da cóclea através dos ossículos para a membrana timpânica e canal auditivo após um estímulo de clique. As OEAE são ainda mais rápidas de executar que o BERA. Contudo, as OEAE são mais propensas a serem afetadas por restos ou líquido na orelha externa e média, resultando em taxas de encaminhamento mais altas. Ademais, as OEAE são incapazes de detectar algumas formas de perda auditiva neurossensorial, incluindo a dissincronia auditiva. As OEAE são freqüentemente combinadas com o BERA automatizado em um sistema de triagem em duas etapas.

V. **EXAMES DE ACOMPANHAMENTO.** Os neonatos com BERA de triagem anormal devem ser submetidos a exames adicionais. Aqueles que são anormais nas duas orelhas devem ter uma resposta auditiva do tronco encefálico diagnóstica realizada dentro de 2 semanas após o exame inicial. Aqueles com resultados anormais unilaterais devem repetir o exame dentro de 3 meses. O exame deve incluir um BERA diagnóstico completo de freqüências específicas para medir o limiar auditivo. Também devem-se incluir avaliação da função da orelha média, observação da resposta comportamental do bebê ao som e o relato dos pais de comportamentos incipientes de comunicação e audição.

A. As definições do grau e da intensidade da perda auditiva são citadas no quadro a seguir.

Leve	15–30 dB HL
Moderada	30–50 dB HL
Grave	50–70 dB HL
Profunda	70+ dB HL

B. Os neonatos que possuem fatores de risco para perda auditiva neurossensorial e/ou condutiva progressiva ou de início tardio necessitam de vigilância contínua, ainda que os resultados da triagem neonatal inicial sejam normais. As recomendações atuais são de que a avaliação audiológica seja realizada no mínimo a cada 6 meses durante os primeiros 3 anos de idade. Conforme anteriormente mencionado, tais recomendações serão modificadas pela nova declaração do Joint Committee.

C. Os recém-nascidos com **perda auditiva leve ou unilateral** também devem ser monitorados estreitamente, pois estão sob risco mais alto de perda auditiva progressiva e desenvolvimento tardio e anormal das habilidades de linguagem e comunicação.

D. Todos os neonatos devem ser monitorados por seus médicos de assistência primária quanto ao desenvolvimento normal da audição e linguagem.

VI. **AVALIAÇÃO MÉDICA.** Um recém-nascido diagnosticado com perda auditiva verdadeira deve receber as seguintes avaliações adicionais.

A. Um otorrinolaringologista ou otologista experiente no atendimento de lactentes deve realizar avaliação completa. Se necessário, deve-se encaminhar o paciente para avaliação radiológica com tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM).

B. Avaliação e aconselhamento genéticos devem ser oferecidos a todos os neonatos com perda auditiva verdadeira.

C. Um oftalmologista pediátrico deve examinar os pacientes para detectar anormalidades oculares que possam estar associadas à perda auditiva.

D. Quando indicado, solicitam-se pareceres dos especialistas em pediatria do desenvolvimento, neurologia, cardiologia e nefrologia.

VII. **REABILITAÇÃO/TRATAMENTO.** Os neonatos com perda auditiva verdadeira devem ser encaminhados para serviços de intervenção precoce a fim de aumentar a aquisição pela criança de habilidades de linguagem adequadas ao seu desenvolvimento. Os lactentes que são candidatos apropriados e cujos pais decidiram utilizar sistemas de amplificação pessoais devem receber aparelhos auditivos tão logo possível. As crianças com perda auditiva bilateral grave a profunda podem ser candidatas a implantes cocleares no fim do primeiro ano de vida. Tão logo possível, também devem-se apresentar os recursos e as informações sobre intervenção precoce para que os pais tomem decisões acerca das opções de comunicação.

VIII. **PROGNÓSTICO.** O prognóstico depende basicamente do grau de perda auditiva, bem como da época de diagnóstico e tratamento. Para um desenvolvimento cerebral auditivo ideal, a maturação normal das vias auditivas centrais depende da maximização precoce do *input* auditivo. Quanto mais cedo a reabilitação começar, maior será a chance de a criança adquirir habilidades de linguagem e comunicação apropriadas à idade. A obtenção de aparelhos auditivos até 6 meses de idade esteve associada a melhores resultados da fala. A instituição dos serviços de intervenção precoce antes de 3 meses de idade esteve associada a melhor desfecho do desenvolvimento cognitivo aos 3 anos. Os resultados da linguagem e comunicação para crianças que recebem implantes cocleares precoces e assistência intensiva por equipe multidisciplinar também são extremamente promissores.

REFERÊNCIAS ONLINE

Boystown National Research Center: http://www.babyhearing.org
Center for Disease Control: http://www.cdc.gov/ncbddd/ehdi/default.htm
Marion Downs National Center for Infant Hearing: http://www.colorado.edu/slhs/mdnc/
National Center for Hearing Assessment and Management: http://www.infanthearing.org/
American Academy of Audiology: http://www.audiology.org
American Speech-Language-Hearing Association: http://www.asha.org
National Association of the Deaf: http://www.nad.org
Hands & Voices: http://www.handsandvoices.org/
Harvard Medical School Center for Hereditary Deafness: http://hearing.harvard.edu
National Deaf Education Network and Clearinghouse: http://clerccenter.gallaudet.edu/Clearinghouse/
Better Hearing Institute: http://www.betterhearing.org/

Leituras Sugeridas

AAP Task Force on Newborn Hearing and Infant Screening. Newborn and infant hearing loss: Detection and intervention. *Pediatrics* 1999; 103:527–530, www.aap.org/policy/re9846.html.

Kaye CI. The AAP Committee on Genetics. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006; 118:e934–e963.

NIH Joint Committee on Infant Hearing. Year 2000 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2000; 106:798–817.

Weichbold V, Nekahm-Heis D, Welzl-Mueller K. Universal newborn hearing screening and postnatal hearing loss. *Pediatrics* 2006; 117(4):e631–e636.

36 PROCEDIMENTOS NEONATAIS COMUNS

Steven A. Ringer e James E. Gray

Os procedimentos invasivos são uma parte necessária porém potencialmente repleta de risco da terapia intensiva neonatal. Para garantir benefício máximo, essas técnicas devem ser realizadas de uma maneira que ao mesmo tempo cumpra a tarefa proposta e mantenha o bem-estar geral do paciente.

I. PRINCÍPIOS GERAIS

A. Consideração das alternativas. Para cada procedimento, devem-se considerar todas as alternativas e avaliar as relações risco/benefício. Muitos procedimentos envolvem a instalação de dispositivos permanentes feitos de plástico. Os dispositivos à base de polivinilcloreto liberam um plastificante, Di(2-etilexil)-ftalato (DEHP), que pode ser tóxico na exposição a longo prazo. Existem alternativas e, sempre que possível, devem-se utilizar dispositivos isentos de DEHP nos procedimentos em recém-nascidos.

B. Monitoração e homeostase. Os profissionais de saúde sempre devem manter seu foco principal no paciente, em vez de no procedimento a ser executado. Eles devem avaliar a estabilidade cardiorrespiratória e termorreguladora durante todo o procedimento e, quando necessário, aplicar intervenções. A monitoração contínua pode ser realizada através de uma combinação de técnicas invasivas (p. ex., monitoração da pressão arterial) ou não-invasivas (p. ex., oximetria). Sempre que possível, o operador deve delegar a responsabilidade pela monitoração e manejo do paciente a outro profissional durante o procedimento.

C. Controle da dor. O tratamento do desconforto associado ao procedimento pode basear-se em métodos farmacológicos ou não-farmacológicos (veja o Cap. 37). Deve-se considerar o impacto negativo em potencial de qualquer medicação no estado cardiorrespiratório do paciente. A sacarose oral (0,2–0,4 mL/kg) é bastante eficaz na redução da dor de procedimentos menores e coleta de sangue. Também pode ser utilizada como medida adjuvante para procedimentos mais dolorosos, quando o paciente é capaz de tolerar medicação oral. A morfina ou o fentanil é comumente administrado antes do início de procedimentos potencialmente dolorosos. Recomenda-se o emprego de escalas neonatais de dor para avaliar a necessidade de medicação.

D. Comunicação com a família. Exceto durante emergências verdadeiras, informamos os pais sobre a necessidade de procedimentos invasivos na assistência do seu filho antes de realizá-los. Descrevemos as indicações e possíveis complicações de cada procedimento. Além disso, também se abordam as alternativas, quando disponíveis.

E. Precauções. O operador deve adotar precauções universais, incluindo o uso de luvas, aventais impermeáveis, barreiras e proteção ocular para prevenir exposição ao sangue e líquidos corporais que possam estar contaminados com agentes infecciosos.

F. Pausa de segurança. Antes de iniciar um dado procedimento, toda a equipe deve fazer uma "pausa de segurança" e certificar-se de que está diante do paciente correto, para realizar o procedimento correto e, se apropriado, no lado correto (p. ex., dreno de toracostomia, instalação de cateter venoso central).

G. Educação e supervisão. Os indivíduos devem ser treinados na realização de procedimentos antes de executar o procedimento em pacientes. O treinamento deve incluir uma discussão das indicações, possíveis complicações e seu tratamento, alternativas e técnicas a serem usadas. Profissionais experientes devem estar disponíveis durante todo o tempo para oferecer orientação adicional e auxílio necessário.

H. Documentação. A documentação cuidadosa dos procedimentos promove a assistência do paciente. Por exemplo, o registro de dificuldades encontradas na intubação ou do tamanho e da posição de um tubo endotraqueal fornece informações importantes caso o procedimento venha a ser repetido. Nossa rotina inclui notas de evolução após todos os procedimentos, incluindo as tentativas malsucedidas. Documentamos data e hora, indicações, técnicas usadas, dificuldades encontradas, complicações (se alguma) e resultados de quaisquer exames laboratoriais realizados. A pausa de segurança é documentada.

II. COLETA DE SANGUE.

As preparações para a coleta de sangue dependem um pouco de quais exames são necessários.

A. Sangue capilar é coletado quando não há necessidade de muitos exames seriados em rápida sucessão.

1. Os **exames sanguíneos aplicáveis** incluem hematócrito, glicemia (através de glicosímetro ou outros métodos de análise à beira do leito), níveis de bilirrubina e níveis de eletrólitos e às vezes gasometria.

2. **Técnicas**
   a. **O membro a ser usado deve ser aquecido** para aumentar o fluxo de sangue periférico.
   b. **As lancetas armadas a mola minoram a dor** e garantem uma punctura adequada para obter sangue. O sangue deve fluir livremente, com pouca ou nenhuma compressão. Isso garantirá medição precisa dos valores laboratoriais.
   c. **As puncturas capilares do pé devem ser realizadas na face lateral da planta no calcanhar,** se possível evitando locais prévios.
   d. **A pele deve ser limpa cuidadosamente** com povidona-iodo e álcool antes da punctura para evitar infecção dos tecidos moles ou do osso subjacente.

B. **Amostras de sangue por cateter**
   1. Os **cateteres na artéria umbilical ou radial** são freqüentemente usados em coletas repetidas de amostras de sangue, especialmente para gasometria arterial.
   2. **Técnicas**
      a. **Deve-se utilizar um sistema sem agulha para coleta de sangue** de cateteres arteriais. As técnicas específicas variam com o produto, e devem-se seguir as orientações do fabricante.
      b. Para **gasometria arterial,** utiliza-se seringa pré-heparinizada de 1 mL, ou seringa comum de 1 mL lavada com 0,5 mL de heparina para coletar a amostra. A taxa de retirada de sangue deve ser limitada a 1,5 mL/min para não comprometer a perfusão arterial a jusante.
      c. **O cateter deve estar totalmente livre da solução infundida** antes da coleta de amostras, **para evitar resultados falsos.** Após a coleta da amostra, deve-se remover o sangue com um pequeno volume de solução salina heparinizada.

C. O **sangue venoso** para bioquímica sangüínea, hemoculturas e outros exames laboratoriais **geralmente é obtido da veia antecubital, jugular externa ou safena.** Para hemoculturas, a área deve ser limpa com solução iodada; se a posição da agulha for orientada por um dedo dentro de luva estéril, o dedo deve ser limpo do mesmo modo. Deve-se empregar uma nova agulha estéril para inserir o sangue dentro dos frascos de cultura.

III. PUNÇÃO DA BEXIGA

A. Como as punções suprapúbicas são realizadas mais freqüentemente para obter urina para cultura, **uma técnica estéril é crucial.** Limpeza escrupulosa da região pré-púbica com solução de álcool e iodo é essencial.

B. **Técnica.** As punções vesicais são realizadas com seringa de 5 a 10 mL conectadas a agulha calibre 22 ou 23 ou a agulha *butterfly* calibre 23. Antes da punção, deve-se tentar determinar que o bebê não urinou recentemente. A orientação ultra-sonográfica é proveitosa. Nossa técnica é a seguinte:
   1. O osso púbico é localizado por palpação.
   2. A agulha é posicionada na linha média, logo acima do osso púbico.
   3. A agulha é introduzida, mirando no cóccix do neonato.
   4. Se a agulha penetrar > 3 cm e nenhuma urina for obtida, deve-se presumir que a bexiga está vazia e esperar antes de tentar de novo.

IV. TERAPIA INTRAVENOSA.

A inserção e o manejo de cateteres intravenosos exigem grande cautela. Como em lactentes maiores, as veias na mão são usadas com mais freqüência, mas veias no couro cabeludo, pé e tornozelo podem ser úteis. A transiluminação do membro ajuda a identificar uma veia, e os novos dispositivos que aumentam a detecção de veias podem ser ainda mais úteis.

V. As PUNÇÕES ARTERIAIS

As **PUNÇÕES ARTERIAIS** geralmente são realizadas na artéria radial ou tibial posterior. Raramente se recorre à artéria braquial. As punções da artéria radial são mais fáceis com uma agulha *butterfly* calibre 25 a 23, e a transiluminação muitas vezes ajuda a localizar o vaso. A artéria radial é visualizada e penetrada com o bisel da agulha voltado para cima e em ângulo de 15 graus contra a direção do fluxo. A artéria é transfixada, e então a agulha é retirada lentamente e a seringa, preenchida.

VI. PUNÇÃO LOMBAR

A. **Técnica**
   1. O recém-nascido deve ser posicionado em decúbito lateral ou sentado com as pernas esticadas. O assistente deve segurar o neonato firmemente nos ombros e nas nádegas, de modo que a parte inferior da coluna vertebral esteja encurvada. Deve-se evitar a flexão do pescoço a fim de não comprometer a via respiratória.
   2. Uma área de trabalho estéril é preparada e protegida com campos.
   3. Deve-se utilizar agulha de punção lombar com estilete calibre 22 a 24. O uso de agulha *butterfly* calibre 25 pode introduzir pele no espaço subaracnóideo e deve ser evitado.
   4. A agulha é inserida na linha média no espaço entre o quarto e quinto processos espinhosos lombares. A agulha é introduzida gradualmente na direção do umbigo, e o estilete é removido freqüentemente para detectar a presença de liquor. Em geral, sente-se uma leve "ruptura" quando a agulha penetra o espaço subaracnóideo.
   5. O líquido cefalorraquidiano **(LCR)** é coletado em três ou quatro tubos, cada um com volume de 0,5 a 1,0 mL.

B. **Exame do liquor.** Deve-se inspecionar a turvação e cor do LCR imediatamente. Em muitos neonatos, o LCR normal é um pouco xantocrômico, mas deve ser sempre translúcido.

1. **Tubo 1.** A contagem celular total e diferencial deve ser determinada no líquido não centrifugado em uma câmara de contagem. O líquido não centrifugado deve ser corado com azul de metileno; deve ser tratado com ácido acético concentrado caso contenha numerosos eritrócitos. O sedimento centrifugado deve ser corado pelos métodos de Gram e Wright.
2. **Tubo 2.** Devem-se obter cultura e antibiograma.
3. **Tubo 3.** Os níveis de glicose e proteína devem ser medidos.
4. **Tubo 4.** As células neste tubo também devem ser contadas caso o LCR esteja sanguinolento. O líquido pode ser enviado para outros exames, como ampliação por reação em cadeia da polimerase do vírus herpes simples (HSV) etc.

C. **Informações obteníveis**

1. Quando o LCR é coletado em três ou quatro tubos distintos, pode-se obter a **contagem de eritrócitos** no primeiro e último tubos para avaliar a diferença no número de hemácias/mm^3 entre as amostras. No líquido obtido por punção acidentada, o tubo final conterá menos eritrócitos que o primeiro; contagens mais parecidas nos dois tubos sugerem a possibilidade de hemorragia intracraniana. O LCR no recém-nascido pode conter normalmente até 600 a 800 eritrócitos/mm^3.
2. **Contagem de leucócitos.** O número normal de leucócitos/mm^3 no recém-nascido é uma questão controversa. Aceitamos até 5 a 8 linfócitos ou monócitos como um número normal se não houver leucócitos polimorfonucleares. Outros aceitam como normal até 25 leucócitos/mm^3, incluindo várias células polimorfonucleares. Os dados obtidos de neonatos de alto risco sem meningite (veja o Quadro 36.1) mostram que 0 a 32 leucócitos/mm^3 em recém-nascidos a termo e 0 a 29 leucócitos/mm^3 em neonatos pré-termo, com aproximadamente 60% de células polimorfonucleares, estão dentro da faixa normal. Contagens de leucócitos mais altas geralmente são encontradas na meningite por Gram-negativos do que na doença estreptocócica do grupo B; até 50% dos casos no último grupo terão 100 leucócitos/mm^3 ou menos. Em virtude da superposição entre neonatos normais e aqueles com meningite, a presença de leucócitos polimorfonucleares no LCR merece atenção cuidadosa. O diagnóstico final depende dos resultados da cultura e da evolução clínica.
3. O Quadro 36.1 mostra os dados sobre os **níveis de glicose e proteína** no LCR de recém-nascidos de alto risco. Normalmente, o nível de glicose do LCR é aproximadamente 80% da glicemia para neonatos a termo e 75% em prematuros. Se a glicemia estiver alta ou baixa, há um período de 4 a 6 horas até a glicose do LCR reequilibrar-se.

   O nível normal de proteína do LCR em recém-nascidos varia ao longo de ampla faixa. Em neonatos a termo, níveis abaixo de 100 mg/dL são aceitáveis. Em prematuros, o nível aceitável pode chegar a 180 mg/dL. O Quadro 36.1 mostra os níveis em neonatos de alto risco. O nível de proteína no LCR do recém-nascido pré-termo parece estar relacionado com o grau de prematuridade.

   Não se deve usar apenas um parâmetro para o diagnóstico de meningite ou sua exclusão. A meningite pode ocorrer na ausência de culturas sanguíneas positivas (veja o Cap. 23).

VII. INTUBAÇÃO

A. **Intubação endotraqueal.** Na maioria dos casos, o recém-nascido pode ser ventilado adequadamente por ambu e máscara, de modo que é possível realizar a intubação endotraqueal como um procedimento controlado.

1. **Tamanho e comprimento do tubo.** O tamanho (veja o Cap. 4) e comprimento (veja a Fig. 36.1) corretos do tubo podem ser estimados a partir do peso do neonato.
2. **Via.** Existem dados contraditórios sobre a via preferível para intubação endotraqueal (isto é, oral *versus* nasal). Na maioria das circunstâncias, a prática local deve orientar a seleção da via, com duas exceções. Primeira, a intubação oral deve ser realizada em todas as situações de emergência, pois ela geralmente é mais fácil e mais rápida que a intubação nasal. Segunda, jamais se deve trocar eletivamente um tubo endotraqueal funcionante apenas para utilizar uma via alternativa.
3. **Técnica**
   a. **O paciente deve ser pré-oxigenado** para garantir saturações de oxigênio normais antes da laringoscopia. A laringoscopia e intubação de um paciente ativo e não medicado são mais difíceis para o operador, mais desconfortáveis para o paciente e o risco de complicações é elevado. Sempre que possível, o paciente deve ser pré-medicado com um narcótico ou benzodiazepínico de curta ação, a menos que o seu estado contra-indique a medicação (veja o Cap. 37).
   b. Durante todo o procedimento de intubação, **a observação do paciente e monitoração da freqüência cardíaca são obrigatórias.** A oximetria de pulso também deve ser utilizada, se disponível. A monitoração eletrônica com uma freqüência de pulso audível libera a equipe para dedicar-se a outras tarefas. Caso se observe bradicardia, especialmente se acompanhada de hipóxia, deve-se interromper o procedimento e ventilar o neonato com ambu e máscara. Um ambu de anestesia conectado ao adaptador do tubo pode fornecer oxigênio à faringe durante o procedimento, ou pode-se ministrar oxigênio em fluxo livre a 5 L/min através de um tubo colocado a 1,5 cm da boca do recém-nascido.
   c. **A cabeça do neonato deve ser um pouco elevada anteriormente** (a posição de "fungada"), com o corpo retificado. O operador deve posicionar-se olhando para baixo, ao longo da linha média do corpo.

QUADRO 36.1 **Exame do Líquido Cefalorraquidiano em Neonatos de Alto Risco sem Meningite**

Exame	A termo	Pré-termo
Contagem de leucócitos (células/mL)		
Nº de neonatos	87	30
Média	8,2	9,0
Mediana	5	6
Desvio-padrão	7,1	8,2
Faixa	0–32	0–29
± 2 desvios-padrão	0–22,4	0–25,4
Percentagem de células polimorfonucleares	61,3%	57,2%
Proteína (mg/dL)		
Nº de neonatos	35	17
Média	90	115
Faixa	20–170	65–150
Glicose (mg/dL)		
Nº de neonatos	51	23
Média	52	50
Faixa	34–119	24–63
Glicorraquia dividida pela glicemia (%)		
Nº de neonatos	51	23
Média	81	74
Faixa	44–248	55–105

De Sarff LD, Platt LH, McCracken GH. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: comparison of high-risk neonates with and without meningitis. *J Pediatrics* 1976;88:473.

d. O **laringoscópio** deve ser segurado entre os dedos polegar e indicador da mão esquerda, enquanto os dedos médio e anular seguram o queixo e estabilizam a cabeça do neonato.

e. A **lâmina do laringoscópio** é inserida pelo lado direito da boca e então para a linha média, deslocando a língua para cima e fora do caminho. A ponta da lâmina é introduzida até a valécula, e o cabo do laringoscópio é elevado até um ângulo de aproximadamente 60 graus. Então, eleva-se a lâmina, tendo o cuidado de não a balançar nem alavancar. A visualização das cordas vocais pode ser facilitada empurrando-se levemente sobre a laringe com o quarto ou quinto dedo da mão esquerda (ou solicitando-se auxílio do assistente) para deslocar a traquéia posteriormente.

f. O **tubo endotraqueal** é seguro com a mão direita e inserido entre as cordas vocais até cerca de 2 cm abaixo da glote (menos em neonatos extremamente pequenos). Durante a intubação nasotraqueal, pode-se orientar o tubo movendo a cabeça do neonato levemente, ou com pinça de Macgill pequena. Se um dedo estiver comprimindo a traquéia, pode-se palpar a passagem do tubo.

g. As estruturas anatômicas da laringe e faringe exibem aspectos diferentes. O esôfago é uma fenda muscular posterior horizontal; jamais deve ser intubado por acidente ou equívoco, se o seu aspecto estiver em mente. Em contrapartida, a glote consiste em uma abertura triangular anterior formada pelas cordas vocais, que se juntam anteriormente no ápice. Esse orifício situa-se diretamente abaixo da epiglote, que é levantada por tração delicada para cima com o laringoscópio.

h. A **posição do tubo** é verificada por ausculta do tórax para garantir aeração igual dos dois pulmões e observação do movimento torácico durante insuflação com pressão positiva. Se a entrada de ar for insuficiente no hemitórax esquerdo, deve-se tracionar o tubo de volta até que se torne igual à do hemitórax direito. A extensão do tubo oral inserido geralmente é entre 6 e 7 cm quando medida nos lábios para os neonatos menores, e 8 e 9 cm para neonatos a termo ou quase a termo (Fig. 36.1). O tubo vaporiza-se se estiver posicionado corretamente na traquéia. O recém-nascido deve mostrar melhora da oxigenação.

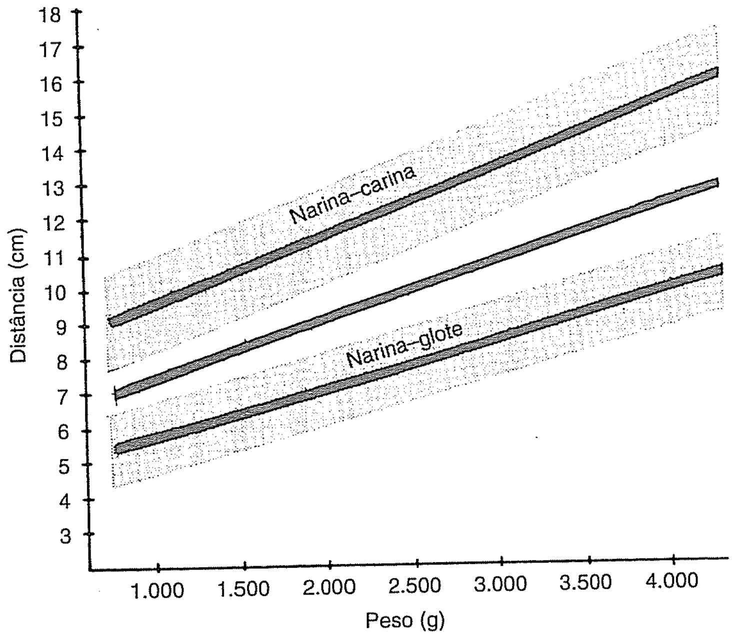


Fig. 36.1 A relação das distâncias narina–carina e narina–glote com o peso corporal. A linha média representa a distância da narina à parte média da traquéia. (Modificado de Coldiron J. American Academy of Pediatrics. Estimation of nasotracheal tube length in neonates. *Pediatrics* 1968;41:823.)

4. Uma vez verificada a posição correta, o tubo deve ser segurado contra o palato com um dedo, até ser fixado seguramente; a posição do tubo deve ser confirmada por radiografia, se possível.
5. **Erros comuns**
   a. O foco é concentrado no procedimento e não no paciente.
   b. O pescoço do neonato é hiperestendido. Isso desloca as cordas vocais anteriormente e impede a visualização ou dificulta a introdução do tubo endotraqueal.
   c. Aplica-se pressão excessiva à gengiva superior do neonato com a lâmina do laringoscópio. Isso decorre de inclinação ou alavancagem da lâmina do laringoscópio, em vez de tracioná-la paralelamente ao bebê.
   d. O tubo é inserido longe demais e a posição não é avaliada, resultando em intubação seletiva do brônquio principal direito.

B. **Pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP) nasal.** Pode-se aplicar pressão distensora contínua através de prongas nasais como parte do circuito do respirador. As prongas são fáceis de inserir e fixar com alça presa com Velcro em volta da cabeça. Em circunstâncias incomuns, pode-se fornecer CPAP através de um tubo endotraqueal de tamanho apropriado, inserido por via nasal até uma posição faríngea logo inferior à úvula. Então, conecta-se o tubo ao circuito do respirador como anteriormente no texto.

VIII. **TORACOCENTESE E INSTALAÇÃO DE DRENO TORÁCICO** (veja o Cap. 24E)

IX. **CATETERISMO VASCULAR** (veja nas Figs. 36.2 e 36.3 diagramas dos sistemas venoso e arterial do recém-nascido).

A. **Tipos de cateteres**
1. Os **cateteres arteriais umbilicais (CAU)** são utilizados para (i) monitoração freqüente dos gases sanguíneos arteriais, (ii) obtenção de via estável para infusão de líquidos parenterais e (iii) monitoração contínua da pressão arterial.
2. Os **cateteres arteriais periféricos** são usados quando monitoração freqüente da gasometria arterial ainda é necessária e um cateter arterial umbilical está contra-indicado, não pode ser instalado ou é removido em virtude de complicações. Os cateteres arteriais periféricos não devem ser usados para infundir soluções nutricionais ou medicamentos. Exigem contenção dos movimentos do braço do neonato.
3. Os **cateteres venosos umbilicais (CVU)** são utilizados para exsanguineotransfusões, monitoração da pressão venosa central, infusão de líquidos (quando inseridos através do ducto venoso até próximo do átrio direito) e acesso vascular de emergência para infusão de líquido, sangue ou medicamentos.

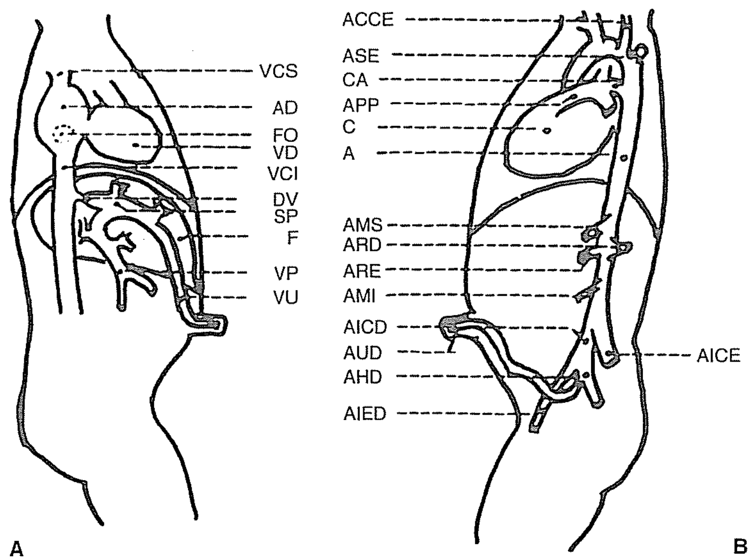


Fig. 36.2 **A:** Diagrama do sistema venoso umbilical do recém-nascido (VCS = veia cava superior; AD = átrio direito; FO = forame oval; VD = ventrículo direito; VCI = veia cava inferior; DV = ducto venoso; SP = seio portal; F = fígado; VP = veia porta; VU = veia umbilical). **B:** Diagrama do sistema arterial do recém-nascido, incluindo a artéria umbilical (ACCE = artéria carótida comum esquerda; ASE = artéria subclávia esquerda; CA = canal arterial; APP = artéria pulmonar principal; C = coração; A = aorta; AMS = artéria mesentérica superior; ARD = artéria renal direita; ARE = artéria renal esquerda; AMI = artéria mesentérica inferior; AICE = artéria ilíaca comum esquerda; AICD = artéria ilíaca comum direita; AUD = artéria umbilical direita; AHD = artéria hipogástrica direita; AIED = artéria ilíaca externa direita). (De Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH. Catheterization of umbilical vessels in newborn infants. *Pediatr Clin North Am* 1970;17:898.)

4. Os **cateteres venosos centrais**, utilizados principalmente para nutrição parenteral prolongada e às vezes para monitorar a pressão venosa central, também podem ser instalados por via percutânea através da veia jugular externa, subclávia, basílica ou safena.

B. Cateterismo da artéria umbilical

1. **Diretrizes.** Em geral, apenas os neonatos gravemente enfermos devem ter um cateter arterial umbilical instalado. Se apenas algumas gasometrias arteriais forem previstas, devem-se realizar punções de artérias periféricas juntamente com monitoração não-invasiva de oxigênio, e utilizar uma via intravenosa periférica para soluções e medicamentos.
2. **Técnica**
   a. **Utiliza-se técnica estéril.** Antes de preparar o cordão umbilical e a pele, faça medições externas para determinar a extensão em que o cateter será inserido (veja as Figs. 36.3-36.5). Para um CAU alto, a extensão geralmente é (umbigo-ombro) de +2 cm, mais a extensão do coto umbilical. Em posição alta, a ponta do cateter situa-se entre a oitava e décima vértebras torácicas; em posição baixa, entre a terceira e quarta vértebras lombares.
   b. **O coto umbilical é suspenso com uma pinça.** O coto e a área circundante são lavados cuidadosamente com solução anti-séptica. Em neonatos, o anti-séptico preferível não está definido. É importante evitar queimaduras químicas causadas por solução iodada limpando-se escrupulosamente a pele (incluindo o dorso e tronco) com água estéril depois que a solução estiver seca. Então, o abdome é isolado com campos estéreis.
   c. **Fita (sarja) umbilical** deve ser colocada como um nó simples em volta da base do cordão. Em circunstâncias incomuns, é necessário colocar a fita sobre a própria pele. Se isso for realizado, deve-se ter a cautela de afrouxar o nó após o procedimento. A fita é utilizada para constringir delicadamente o cordão a fim de prevenir sangramento. Então, corta-se o cordão umbilical com bisturi, deixando um coto de 1,0 a 1,5 cm.
   d. **O cordão é estabilizado** com uma pinça comum ou hemostática, e as duas artérias são identificadas.

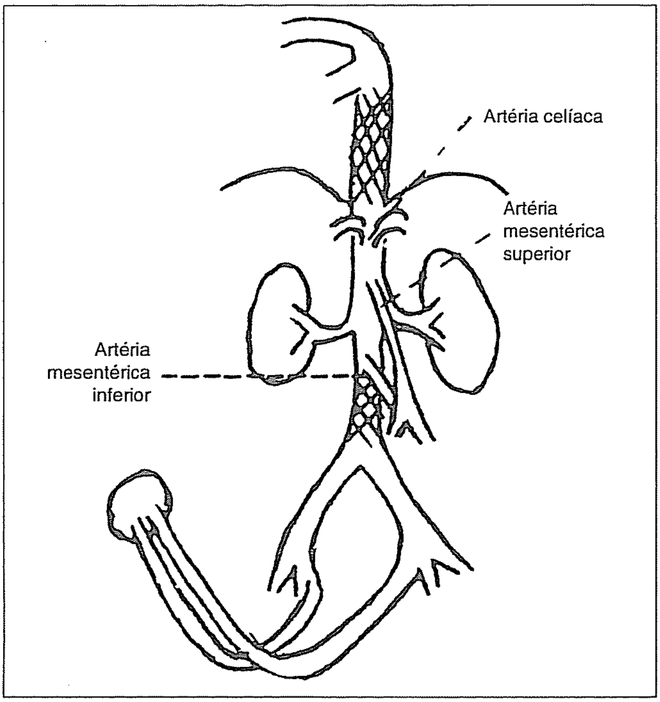


Fig. 36.3 Localização dos cateteres arteriais umbilicais. As áreas hachuradas representam as posições do cateter em que complicações são menos prováveis. Qualquer uma das duas posições pode ser usada para localização da ponta do cateter.

e. A ponta aberta de uma pinça íris é inserida na luz arterial e manipulada delicadamente para **dilatar o vaso**; então, a ponta fechada é inserida na luz arterial até uma profundidade de 0,5 cm. A tensão na ponta da pinça é liberada, e a pinça é mantida no lugar para dilatar o vaso por aproximadamente 1 minuto. Essa pausa pode ser a etapa mais útil na inserção do cateter.

f. **A pinça é retirada,** e um cateter vascular umbilical número 3,5 ou 5 com orifício terminal é inserido dentro da artéria. O cateter menor geralmente é escolhido para neonatos com peso < 1.500 g. Sente-se discreto aumento da resistência quando o cateter transpõe a base do cordão e quando percorre a junção artéria umbilical–artéria femoral. Em 5 a 10% das tentativas de cateterismo da artéria umbilical ocorre um dos problemas a seguir.

   i. **O cateter não alcança a aorta abdominal.** Às vezes, uma técnica com cateter duplo permite a canulação bem-sucedida nessa situação.

   ii. **O cateter alcança a aorta, mas encurva-se para baixo em direção caudal ao longo da artéria ilíaca contralateral** ou uma das artérias que seguem para as nádegas. Pode haver dificuldade em aprofundar o cateter e pode ocorrer cianose ou empalidecimento do membro inferior ou das nádegas. Isso é mais freqüente quando se introduz um cateter pequeno (número 3,5) em recém-nascido grande. Às vezes, o uso de um cateter maior (número 5) e mais rígido permitirá que ele suba dentro da aorta. Como alternativa, a retração do cateter até a artéria umbilical, rotação e reinserção do cateter o levarão para a aorta. Se essa manobra falhar, deve-se remover o cateter e tentar o cateterismo através da outra artéria umbilical. Às vezes, o cateter sobe na aorta e então encurva-se sobre si mesmo. Isso também é mais freqüente no recém-nascido grande quando se utiliza um cateter fino. O cateter também pode penetrar qualquer um dos vasos que se originam da aorta. Se o cateter não puder ser inserido até a posição desejada, a ponta deve ser tracionada até uma posição baixa ou o cateter ser removido.

   iii. **Há cianose, empalidecimento ou hipoperfusão persistente da parte distal de um membro inferior.** Pode-se tentar resolver o problema aquecendo a perna contralateral, mas se não houver melhora, o cateter deve ser removido. Hematúria é indicação para remover o cateter.

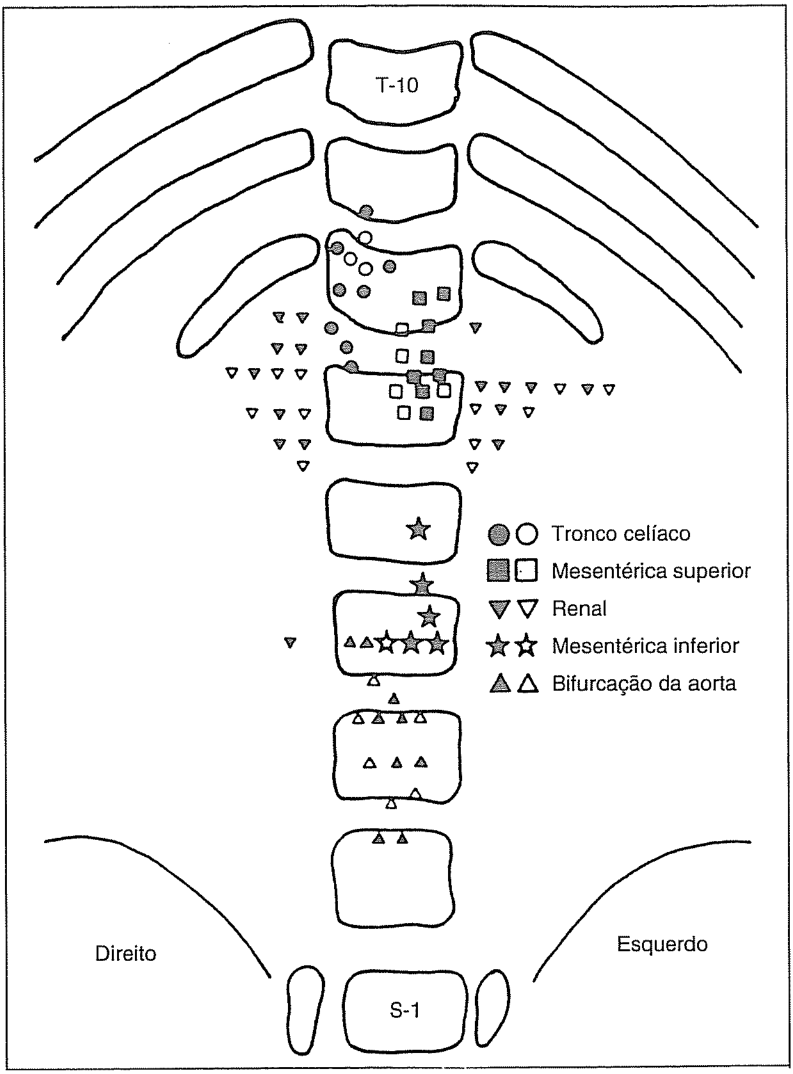


Fig. 36.4 Distribuição dos principais ramos aórticos encontrados em 15 neonatos por aortografia, em correlação com os corpos vertebrais. Os símbolos cheios representam recém-nascidos com anomalias cardíacas ou renais (ou ambas); os símbolos vazados representam aqueles sem qualquer distúrbio. Os principais pontos de referência aparecem nos seguintes níveis vertebrais: diafragma, interespaço T12; artéria celíaca, T12; artéria mesentérica superior, interespaço L1; artéria renal, L1; artéria mesentérica inferior, L3; bifurcação aórtica, L4. (De Phelps DL, Lachman RS, Leake RD et al. The radiologic localization of the major aorta tributaries in the newborn. *J Pediatr* 1972;81:336.)

g. Quando o cateter é introduzido até a extensão apropriada, deve-se confirmar sua posição por radiografia.

h. O cateter deve ser fixado no lugar com sutura em bolsa-de-tabaco usando fio de seda, e uma ponte de fita acrescentada para garantir sua estabilidade (veja o Cap. 34).

3. Remoção do cateter

a. O cateter arterial umbilical deve ser removido quando um dos critérios a seguir é satisfeito.

i. O neonato melhora, de modo que monitoração contínua e coletas de sangue freqüentes deixam de ser necessárias.

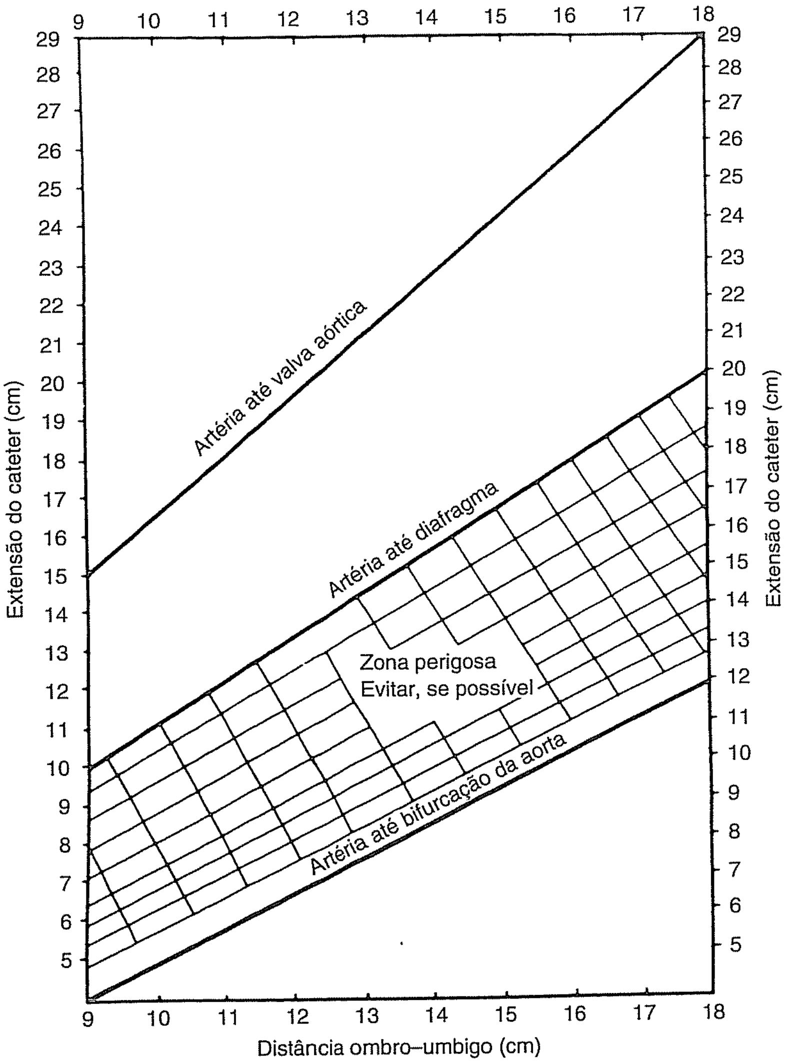


Fig. 36.5 Distância do ombro ao umbigo medida desde acima da extremidade lateral da clavícula até o umbigo, em comparação com a extensão do cateter arterial umbilical necessária para alcançar o nível designado. (De Dunn PM. Localization of the umbilical catheter by postmortem measurement. *Arch Dis Child* 1969;41:69.)

   ii. Recomenda-se um tempo de permanência máximo de 7 dias para reduzir as complicações infecciosas e trombóticas.

   iii. Detectam-se complicações.

b. Método de remoção do cateter. O cateter é removido lentamente durante um período de 30 a 60 segundos, permitindo que a artéria umbilical se constrinja em sua extremidade proximal enquanto o cateter ainda está ocluindo sua extremidade distal. Isso geralmente previne sangramento profuso. As suturas antigas devem ser removidas.

4. Complicações associadas ao cateterismo da artéria umbilical. Morbidade significativa pode advir de complicações do cateterismo da artéria umbilical. Tais complicações decorrem principalmente de acidentes vasculares, incluindo fenômenos tromboembólicos para o rim, intestino, pernas ou, raramente, medula espinhal. Podem manifestar-se como hematúria, hipertensão, sinais de enterocolite necrosante ou infarto intestinal e cianose ou empalidecimento da pele no dorso, nádegas ou pernas. Outras

complicações são infecção, coagulação intravascular disseminada e perfuração do vaso. Todas essas complicações são indicações para remover o cateter. Observação estreita da pele, monitoração da urina para hematúria, medição da pressão arterial e acompanhamento da contagem plaquetária podem fornecer indícios das complicações.

a. Realizamos ultra-sonografia com Doppler da aorta e vasos renais nos recém-nascidos que levantam suspeita de complicações. Caso se detectem trombos, remove-se o cateter.

b. Se houver trombos pequenos sem sintomas ou com apenas hipertensão arterial, geralmente removemos o cateter, seguimos a resolução dos trombos por exames ultra-sonográficos e, se necessário, tratamos a hipertensão (veja o Cap. 31). Se houver sinais de embolia ou perda de pulsos, ou coagulopatia, e se não houver hemorragia intracraniana, consideramos a heparinização, mantendo o tempo parcial de tromboplastina (PTT) em o dobro do valor controle. Os dados publicados para orientar a conduta são limitados. Caso se encontre um coágulo grande com comprometimento da perfusão, consideramos o uso de agentes fibrinolíticos (veja o Cap. 26F). O tratamento cirúrgico da trombose em geral é ineficaz.

c. **Empalidecimento de uma perna** após instalação do cateter é a complicação mais comum observada clinicamente. Embora com freqüência seja transitória, essa alteração merece atenção estreita. Uma técnica que pode reverter esse achado é aquecer a perna oposta. Se o vasoespasmo se resolver, o cateter pode permanecer no lugar. Se não houver melhora, deve-se removê-lo.

5. **Outras considerações**

a. **Uso de heparina como anticoagulação para prevenir tromboembolia.** Não se sabe se o uso de heparina na solução intravenosa reduz a incidência de complicações trombóticas. Utilizamos heparina diluída, 0,5 unidade/mL, na solução intravenosa.

b. **Posição da ponta do cateter.** Poucas informações úteis fundamentam de maneira convincente a escolha entre uma posição alta e baixa do CAU. Relatou-se uma taxa de complicações mais alta em neonatos com a ponta do cateter em L3 a L4, em comparação com T7 a T8, devido a mais episódios de empalidecimento e cianose de uma ou ambas as pernas. Não se observou diferença entre os grupos de posições alta e baixa quanto à taxa de complicações que exigiram remoção do cateter. Complicações renais e embolia intestinal podem ser mais comuns quando a ponta do cateter situa-se em T7 a T8, enquanto os cateteres em posição baixa (L3–L4) estão associados a complicações como cianose e empalidecimento de uma perna, que são mais fáceis de detectar.

c. **Tempo de permanência.** A incidência de complicações associadas ao cateterismo arterial umbilical parece estar diretamente relacionada com o período de tempo em que o cateter permanece em uso.

6. **Infecção e uso de antibióticos.** Não prescrevemos antibióticos profiláticos para a instalação de CAU. Nos neonatos com CAU, utilizamos antibióticos sempre que há suspeita de infecção e após a coleta de culturas apropriadas.

C. **Cateterismo da veia umbilical** (veja as Figs. 36.2 e 36.6).

1. **Indicações.** Recorremos ao cateterismo da veia umbilical para acesso vascular de emergência e exsanguineotransfusões; nesses casos, o cateter venoso é substituído por um cateter intravenoso periférico ou outro acesso tão logo possível. Em neonatos criticamente enfermos e extremamente prematuros, também usamos um cateter venoso umbilical para infundir vasopressores e como principal via de acesso venoso nos primeiros dias após o nascimento.

2. **Técnica**

a. **O local é preparado** de maneira semelhante ao cateterismo da artéria umbilical, após determinar a extensão apropriada do cateter a ser inserida (Fig. 36.6).

b. **Quaisquer coágulos são removidos** com uma pinça, e a veia umbilical é dilatada assim como a artéria umbilical em IX.C.

c. **O cateter (número 3,5 ou 5) é preparado** preenchendo-se sua luz com solução salina heparinizada, 1 unidade/mL de solução salina, através de uma seringa conectada. O cateter jamais deve ser deixado aberto para a atmosfera porque a pressão intratorácica negativa pode causar embolia gasosa.

d. **O cateter é inserido** enquanto tração delicada é exercida sobre o coto umbilical. Depois que o cateter está dentro da veia, deve-se tentar conduzir o cateter em direção cefálica logo embaixo da pele, onde a veia segue muito superficialmente. Se o cateter estiver sendo instalado para exsanguineotransfusão, deve-se introduzi-lo a uma profundidade apenas suficiente para estabelecer bom fluxo sanguíneo (em geral, 2–5 cm). Se o cateter for utilizado para infusão contínua ou monitoração da pressão venosa central, deve-se introduzi-lo através do ducto venoso até a veia cava inferior e verificar sua posição por radiografia.

e. **Apenas soluções isotônicas devem ser infundidas** até que a posição do cateter seja demonstrada por radiografia. Se a ponta do cateter estiver na veia cava inferior, podem-se infundir soluções hipertônicas.

f. **Se não houver outro acesso disponível, o cateter pode permanecer instalado por até 14 dias,** depois dos quais o risco de infecções ou outras complicações aumenta. Em neonatos de muito baixo peso ao nascer, nossa conduta é mudar o acesso para um cateter venoso central inserido perifericamente após 7 a 8 dias, se possível.

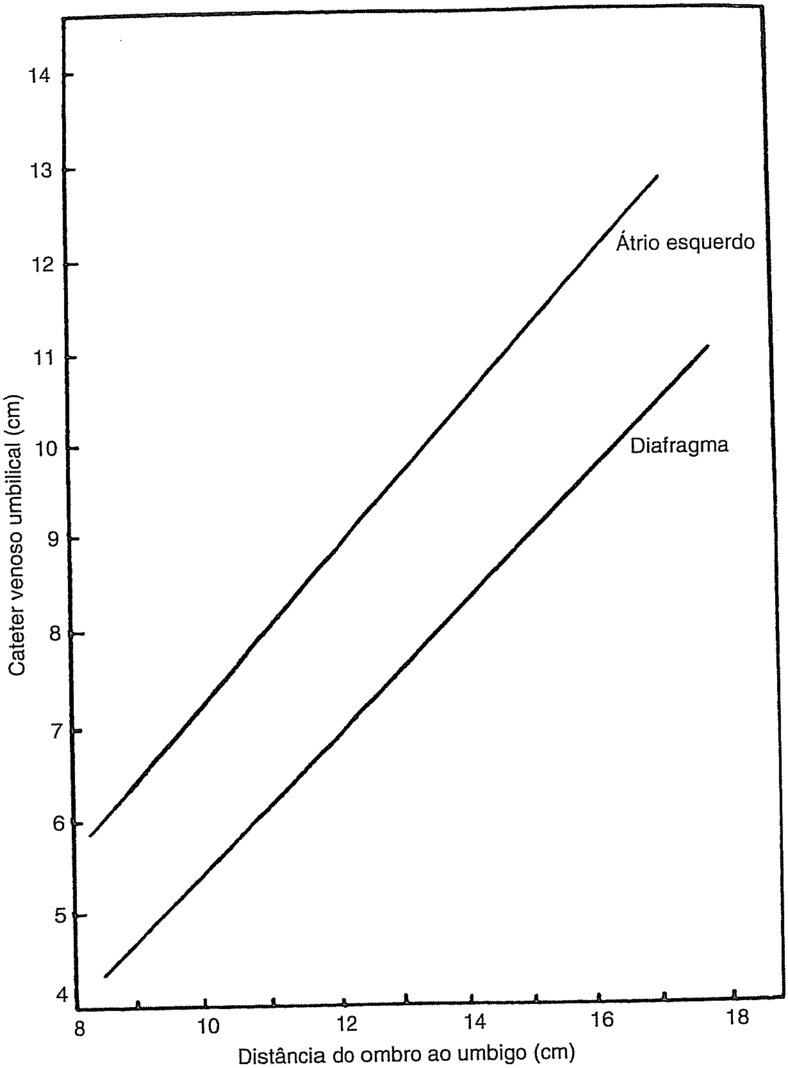


Fig. 36.6 Extensão do cateter para cateterismo venoso umbilical. A ponta do cateter deve localizar-se entre o diafragma e o átrio esquerdo. (De Dunn PM. Localization of the umbilical catheter by postmortem measurement. *Arch Dis Child* 1966;41:69.)

D. Cateteres de luz múltipla para cateterismo venoso umbilical

1. **Indicações.** A instalação de um cateter de dupla ou tripla luz na veia umbilical oferece acesso venoso adicional para administração de soluções incompatíveis (p. ex., soluções contendo agentes vasopressores, bicarbonato de sódio ou cálcio). O uso do cateter de múltipla luz reduz significativamente a necessidade de múltiplos cateteres intravenosos periféricos e punções cutâneas, e é preferível em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer.
2. **Técnica**
   a. **Instalação direta.** Os cateteres de múltipla luz podem ser instalados diretamente, seguindo as instruções fornecidas para os cateteres de luz única. A maior flexibilidade de muitos dos cateteres de múltipla luz aumenta a chance de sua introdução nas veias hepáticas.
   b. **Técnica de Seldinger modificada.** Nos pacientes com cateter de luz única permanente, pode-se usar uma técnica de permuta com guia para trocá-lo por um cateter de luz múltipla. Embora re-

duza a probabilidade de perda do cateter durante a troca, esse método encerra os riscos da introdução de um guia, incluindo arritmias cardíacas e perfuração, e deve ser executado apenas por profissionais treinados na técnica de Seldinger.

3. **Aplicação.** Quando possível, as infusões que não devem ser interrompidas (p. ex., vasopressores) são fornecidas através da luz proximal para permitir medição da pressão venosa central a partir da porta distal.

E. **Cateterismo percutâneo da artéria radial.** A instalação de cateter arterial radial permanente é uma alternativa proveitosa ao cateterismo da artéria umbilical para monitoração dos gases sanguíneos e da pressão arterial.

1. **Vantagens**
   a. Acessibilidade (quando a artéria umbilical está inacessível ou foi utilizada por um longo período).
   b. Monitoração do fluxo pré-ductal (se a artéria radial direita for utilizada).
   c. Prevenção de trombose de grandes vasos, a qual às vezes está associada ao cateterismo dos vasos umbilicais.
2. Os **riscos** em geral são pequenos se o procedimento for realizado com cautela, mas podem ocorrer infecção, embolia gasosa, injeção inadvertida de solução incorreta e oclusão arterial.
3. O **equipamento** necessário inclui uma cânula intravenosa calibre 22 ou 24 com estilete, conector em T, solução salina heparinizada (0,5–1 unidade de heparina por mililitro de solução) e bomba infusora.
4. **Método de cateterismo**
   a. Deve-se avaliar a adequação do fluxo colateral ulnar para a mão. As artérias radial e ulnar devem ser comprimidas ao mesmo tempo e, então, a artéria ulnar é liberada. Deve-se registrar o grau de ruborização da mão empalidecida. Se toda a mão tornar-se ruborizada enquanto a artéria radial está ocluída, a circulação ulnar é adequada.
   b. A mão pode ser fixada sobre uma tábua de braço com o pulso estendido, deixando as pontas de todos os dedos expostas, para avaliar alterações da cor.
   c. O pulso é preparado com solução iodada, e o local de pulsação arterial máxima é palpado.
   d. A cânula intravenosa é inserida através da pele em ângulo < 30 graus a horizontal e lentamente aprofundada dentro da artéria. A transiluminação pode ajudar a delinear o vaso e seu trajeto. Se a artéria for penetrada à medida que o cateter é inserido, o estilete é removido e o cateter, aprofundado dentro da artéria. Se não houver retorno de sangue, a artéria pode ter sido transfixada. Então, o estilete é removido e o cateter lentamente retraído até surgir fluxo sanguíneo; então, ele é introduzido dentro do vaso.
5. **Cuidado.** Apenas solução salina (a 0,45–0,9%) heparinizada é infundida dentro do cateter. A taxa de infusão mínima é 0,8 mL/h; a máxima é 2 mL/h.

F. O **cateterismo venoso central percutâneo** é útil como acesso venoso a longo prazo para administrar soluções intravenosas, particularmente nutrição parenteral.

1. O **cateterismo de veia periférica** ou **da veia jugular externa** é útil em neonatos com peso $<$ 1.500 g. Este é o principal método de acesso venoso central.
   a. O **equipamento** necessário inclui um cateter de poliuretano de dupla luz ou de silicone número 1,1 ou 1,9 cortado na extensão apropriada, agulha introdutora e pinça íris.
   b. **Técnica.** O recém-nascido é sedado e colocado em decúbito dorsal. Uma veia de entrada adequada é selecionada. Pode-se usar a veia basílica, safena magna ou jugular externa. Deve-se evitar a veia cefálica, pois o acesso até uma posição central é mais difícil. O local é preparado com solução antiséptica, e a agulha introdutora é introduzida na veia até que o sangue flua livremente. O cateter de silicone é inserido através da agulha com auxílio da pinça e avançado lentamente até a extensão prédeterminada para o acesso venoso central. A agulha introdutora é removida, a extensão extra do cateter é enrolada sobre a pele próximo ao local de inserção, e o local é coberto com curativo cirúrgico transparente. A posição da ponta do cateter deve ser na junção da veia cava e do átrio direito, e é confirmada por radiografia. Alguns médicos injetam pequena quantidade de material de contraste isotônico para facilitar a visualização.
   c. As **complicações** incluem hemorragia durante a instalação, infecção e trombose do cateter, mas são incomuns. Alguns neonatos apresentam tromboflebite, em geral dentro de 24 horas após a instalação do cateter. Deve-se ter cuidado ao lavar ou infundir para minorar a pressão sobre o cateter, que pode se romper. Através do uso de uma seringa maior (10 mL), a pressão da infusão é reduzida em comparação com uma seringa menor (3 mL).
2. O **cateterismo da veia subclávia** pode ser útil em neonatos com peso $>$ 1.200 g.
   a. O equipamento necessário inclui um cateter número 3 com agulha introdutora e fio-guia. Em neonatos maiores ($>$ 2,5 kg), podem-se utilizar cateteres de dupla luz número 4.
   b. **Técnica.** O neonato é sedado e colocado em decúbito dorsal com um rolo entre as escápulas. Em geral, o paciente deve ser ventilado e os músculos relaxados para se ter a chance máxima de sucesso. A cabeça é girada em direção oposta ao lado do procedimento. Os ombros devem pender posteriormente. A pele é preparada com solução iodada e infiltrada com anestésico local. A agulha introdutora é inserida através da pele e imediatamente abaixo da clavícula, a um terço da distância entre

o ombro e a linha média. A agulha deve estar quase paralela à parede torácica e apontada para a incisura esternal. Quando o fluxo sanguíneo é estabelecido, passa-se o fio-guia e insere-se o cateter sobre o guia. A posição do cateter é determinada por radiografia. A ponta do cateter deve estar na junção da veia cava superior e do átrio direito.

c. As **complicações** incluem pneumotórax, hemotórax e punção inadvertida da artéria subclávia. A gravidade em potencial dessas complicações exige que apenas os profissionais treinados nessa técnica devem tentar cateterizar a veia subclávia.

X. PARACENTESE ABDOMINAL PARA REMOÇÃO DE LÍQUIDO ASCÍTICO

A. Indicações

1. As indicações terapêuticas incluem dificuldade respiratória resultante de distensão abdominal (p. ex., neonatos hidrópicos ou com ascite urinária), quando a remoção de líquido ascítico melhorará os sintomas respiratórios. Ademais, a interferência na produção de urina ou na perfusão dos membros inferiores resultante da pressão intra-abdominal elevada pode ser melhorada por paracentese.
2. As indicações diagnósticas incluem a avaliação de suspeita de peritonite.

B. Técnica

1. O equipamento necessário inclui um cateter intravenoso calibre 18 a 22, conector de três vias e seringa de 10 a 50 mL.
2. A parte inferior do abdome é preparada com solução de povidona-iodo e a área isolada. Se a bexiga estiver distendida, deve-se drená-la com pressão manual ou sonda urinária. Infiltra-se um anestésico local como lidocaína a 1% (Xylocaine) nos tecidos subcutâneos, quando possível. O cateter é inserido logo lateral à bainha do músculo reto, a um terço da distância entre o umbigo e a sínfise púbica. Como alternativa, pode-se inserir o cateter na linha média, durante aspiração com seringa. O cateter é aprofundado por cerca de 1 cm, até a resistência através da parede abdominal diminuir ou líquido ser obtido. Cinco a 10 mL de líquido são removidos para a paracentese diagnóstica, enquanto 10 a 20 mL/kg devem ser removidos para obter efeitos terapêuticos. O cateter é removido e o local coberto por curativo.

C. Complicações em potencial

1. Efeitos cardiovasculares, incluindo taquicardia, hipotensão e redução do débito cardíaco, podem resultar da rápida distribuição do líquido intravascular para o espaço peritoneal após a remoção de grandes volumes de ascite.
2. Pode ocorrer aspiração da bexiga ou do intestino com maior freqüência na presença de uma bexiga ou intestino dilatado. Esses locais de punctura costumam resolver-se espontaneamente e sem achados clínicos significativos.

Leituras Sugeridas

Fletcher MA, McDonald MG, Avery GB, eds. *Atlas of procedures in neonatology*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1994.

Garges HP, Moody MA, Cotton CM, et al. Neonatal meningitis: What is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* 2006; 117:1094–1100.

Garland JS, Henrickson K, Maki DG. The 2002 hospital infection control practices advisory committee centers for disease control and prevention guideline for prevention of intravascular device-related infection. *Pediatrics* 2002; 110:1009–1013.

Green R, Hauser R, Calafat AM, et al. Use of di(2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environ Health Perspect* 2005; 113(9):1222–1225.

Latini G. Potential hazards of exposure to Di-(2-Ethylhexyl)-phthalate in babies. *Biol Neonate* 2000; 78:269–276.

37

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA DOR E DO ESTRESSE EM RECÉM-NASCIDOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL

Linda J. Van Marter e Corinne Cyr Pryor

I. HISTÓRICO. O reconhecimento de que neonatos a termo e prematuros sentem dor levou à percepção crescente do problema prevalente de subtratamento do estresse e da dor em recém-nascidos hospitalizados na unidade de terapia intensiva neonatal. Considerações humanitárias e princípios científicos preconizam o aprimoramento de estratégias para prevenir dor e estresse sempre que possível e, quando o desconforto é inevitável, instituir tratamento diligente e apropriado.

A. Respostas fisiológicas fetais e neonatais à dor. Como as terminações nervosas sensitivas existem em todas as superfícies corporais a partir de 22–29 semanas de gestação, o feto é capaz de sentir estímulos dolorosos. No início do desenvolvimento, terminações nervosas superpostas criam redes locais de hiperexcitabilidade, permitindo que até mesmo estímulos subliminares produzam uma resposta de dor exacerbada. As feridas fetais resolvem-se mais rapidamente e com menos tecido cicatricial do que aquelas em lactentes, crianças ou adultos. O processo envolve, em parte, o brotamento de terminações nervosas sensitivas dentro e em volta da ferida. Embora pareça acelerar a cura da ferida, a hiperinervação resulta em hipersensibilidade a estímulos dolorosos, que persiste após a ferida ter se resolvido. Estímulos nocivos repetidos alteram ainda mais a sensibilidade a estímulos dolorosos, parecem reduzir o limiar da dor, alentecem a recuperação e afetam adversamente os resultados a longo prazo.

As respostas fisiológicas a estímulos dolorosos ou estressantes incluem aumentos das catecolaminas circulantes, elevação da freqüência cardíaca e da pressão arterial e hipertensão intracraniana. O feto é capaz de montar uma resposta de estresse a partir de aproximadamente 23 semanas de gestação. Contudo, os sinais autonômicos e outros marcadores da resposta de estresse do feto imaturo ou neonato pré-termo são menos competentes que os do neonato mais maduro ou da criança. Por conseguinte, entre neonatos imaturos, nem as alterações comuns dos sinais vitais associadas à dor ou ao estresse (p. ex., taquicardia, hipertensão) nem os indícios comportamentais (p. ex., agitação) são indicadores fidedignos de estímulos dolorosos. Mesmo quando a resposta de estresse do recém-nascido está intacta, a persistência de estímulos dolorosos por horas ou dias fatiga ou desativa a resposta do sistema nervoso simpático, obscurecendo os sinais de dor ou desconforto.

B. Prognóstico clínico e do desenvolvimento

1. Resultados clínicos e cirúrgicos neonatais. As respostas neonatais à dor contribuem para estados fisiológicos comprometidos, como hipoxia, hipercapnia, acidose, hiperglicemia, dissincronia respiratória e pneumotórax. Estudos iniciais das respostas cirúrgicas mostraram evolução intra-operatória mais estável e recuperação pós-operatória melhor entre recém-nascidos que receberam analgesia e anestesia perioperatórias. As alterações na pressão intratorácica devidas a redução da excursão diafragmática e respostas vagais produzidas em resposta à dor após procedimentos invasivos precipitam eventos hipoxêmicos e alterações no transporte de oxigênio e no fluxo sanguíneo cerebral.

2. Resultados do neurodesenvolvimento. Estudos comportamentais e neurológicos sugerem que os neonatos pré-termo que passam por procedimentos dolorosos e estímulos nocivos repetidos são menos responsivos a estímulos dolorosos aos 18 meses de idade corrigida. Contudo, aos 8 a 10 anos de idade, ao contrário de seus pares de peso ao nascer normal, as crianças que tiveram peso ao nascer $\leq$ 1.000 g classificam a intensidade da dor médica maior que as medidas de dor psicossocial. Tais dados fornecem evidências de que a dor e o estresse neonatais influenciam o neurodesenvolvimento e afetam as percepções subseqüentes de estímulos dolorosos e as respostas comportamentais, e que a prevenção e o controle da dor provavelmente beneficiam os neonatos. Existem poucos grandes estudos clínicos randomizados sobre tratamento da dor. Um desses estudos (isto é, NEOPAIN) avaliou analgesia antecipada com infusão de morfina por até 14 dias entre neonatos pré-termo ventilados e mostrou ausência de diferença geral no desfecho composto primário (isto é, morte neonatal, hemorragia intraventricular [HIVe] grave, ou leucomalacia periventricular [LPV]) entre os grupos tratados com placebo e morfina antecipada. Contudo, análises subseqüentes revelaram aumento do risco de HIVe grave entre os neonatos tratados com infusão de morfina no subgrupo nascido com 27–29 semanas de gestação. Ademais, observou-se que o acréscimo de morfina declarada esteve associado a risco mais alto de HIVe grave entre os neonatos tratados com infusão de morfina, bem como aumento do risco das três morbidades (isto é, HIVe grave, LPV e morte neonatal) no grupo placebo. Análises subseqüentes sugeriram que os resultados adversos foram limitados aos neonatos que estavam hipotensos antes do início do tratamento com morfina. Esses dados sugerem que o tratamento com infusão de morfina talvez deva ser limitado aos recém-nascidos que estão normotensos.

II. PRINCÍPIOS DE PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA DOR E DO ESTRESSE NEONATAIS

A. Princípios de tratamento da dor. A diretriz de tratamento inicial do Comitê sobre o Feto e o Recém-Nascido da Academia Americana de Pediatria (AAP) contém uma série de princípios relevantes para a dor e o estresse neonatais, a saber:

- Os componentes neuroanatômicos e os sistemas neuroendócrinos do neonato estão desenvolvidos o suficiente para permitir a transmissão de estímulos dolorosos.
- A exposição a dor prolongada ou intensa pode aumentar a morbidade neonatal.
- Os lactentes que sofreram dor durante o período neonatal respondem de maneira diferente a eventos dolorosos subseqüentes.
- A intensidade da dor e os efeitos da analgesia podem ser avaliados no neonato por meio de instrumentos validados.
- Os recém-nascidos em geral não são confortados facilmente quando há necessidade de analgesia.
- A ausência de respostas comportamentais (incluindo choro e movimento) não necessariamente indica ausência de dor.

B. Recomendações atuais da AAP. Em 2006, o Comitê sobre o Feto e o Recém-Nascido da AAP forneceu as seguintes diretrizes expandidas para avaliação e tratamento de dor e estresse no recém-nascido.

1. Avaliação de dor e estresse no recém-nascido

a. Os profissionais devem ser treinados para avaliar a presença de dor em neonatos por meio de instrumentos multidimensionais.

b. Os neonatos devem ser avaliados para dor rotineiramente e antes e depois de procedimentos.

c. As escalas de dor escolhidas devem ajudar a orientar os profissionais na instituição de analgesia eficaz.

2. Redução da dor para procedimentos à beira do leito

a. Os protocolos de assistência de neonatos devem incorporar um princípio de reduzir ao mínimo possível o número de eventos dolorosos na assistência.

b. Uma combinação de sacarose/glicose e outros métodos não-farmacológicos de analgesia (sucção não-nutritiva, assistência-canguru, manutenção dos braços e pernas fletidos, contenção com cueiros, assistência favorável ao desenvolvimento) deve ser adotada para procedimentos rotineiros menores.

c. Podem-se utilizar anestésicos tópicos para reduzir a dor associada a punções venosas, punção lombar e inserção de cateteres intravenosos quando o tempo permite, mas eles são ineficazes para coletas de sangue por punctura no calcanhar, e deve-se limitar seu uso repetido.

d. O uso rotineiro de infusão contínua de morfina, fentanil ou midazolam em neonatos pré-termo sob ventilação crônica não é recomendado devido à preocupação com efeitos adversos a curto prazo e carência de dados sobre o prognóstico a longo prazo.

3. Redução da dor de cirurgia

a. Toda instituição de assistência médica que realiza cirurgias em recém-nascidos deve ter um protocolo estabelecido para tratamento da dor. Esse protocolo requer uma estratégia multidimensional coordenada e deve ser prioritária na assistência perioperatória.

b. Anestesia suficiente deve ser fornecida para prevenir respostas intra-operatórias de dor e estresse a fim de reduzir as necessidades de analgesia pós-operatória.

c. A dor deve ser avaliada rotineiramente por meio de uma escala concebida para dor pós-operatória ou prolongada em recém-nascidos.

d. Os opióides devem ser a base da analgesia pós-operatória após uma grande cirurgia na ausência de anestesia regional.

e. A analgesia pós-operatória deve ser usada enquanto as escalas de avaliação de dor documentarem sua necessidade.

f. Pode-se utilizar o paracetamol após cirurgia como um adjuvante aos anestésicos regionais ou opióides, mas os dados sobre a farmacocinética em idades gestacionais < 28 semanas são inadequados para permitir o cálculo de doses apropriadas.

4. Redução da dor de outros grandes procedimentos

a. A analgesia para instalação de dreno torácico compreende todas as medidas a seguir:
   i. medidas não-farmacológicas gerais;
   ii. infiltração lenta da pele com um anestésico local antes da incisão, a menos que haja instabilidade ameaçadora à vida; e
   iii. analgesia sistêmica com um opiáceo de ação rápida, como fentanil

b. A analgesia para remoção de dreno torácico compreende o seguinte:
   i. medidas não-farmacológicas gerais e
   ii. analgesia sistêmica de início rápido e curta ação

c. Embora os dados sejam insuficientes para fazer uma recomendação específica, os exames da retina são dolorosos e devem-se empregar medidas analgésicas. Uma conduta razoável seria administrar gotas oftálmicas de anestésico local e sacarose oral.

d. Uma cirurgia da retina deve ser considerada grande cirurgia, e analgesia eficaz baseada em opiáceo deve ser instituída.

III. AVALIAÇÃO DA DOR E DO ESTRESSE NEONATAIS.

Há uma série de escalas validadas e fidedignas de avaliação da dor. Os indicadores comportamentais (p. ex., expressão facial, choro, movimentos do corpo/membros) e fisiológicos (p. ex., taquicardia ou bradicardia, hipertensão, taquipnéia ou apnéia, dessaturação de oxigênio, sudorese palmar, sinais vagais, níveis plasmáticos de cortisol ou catecolaminas) muitas vezes são úteis na avaliação do nível de conforto ou desconforto do recém-nascido.

As respostas fisiológicas a estímulos dolorosos incluem liberação de catecolaminas circulantes, aceleração da freqüência cardíaca, aumento da pressão arterial e elevação da pressão intracraniana. Como a resposta de estresse do feto imaturo ou neonato pré-termo é menos competente que a do lactente mais maduro ou da criança, a idade gestacional deve ser considerada durante a avaliação da resposta à dor. Dentre neonatos pré-termo que estão sentindo dor, os sinais vitais associados à resposta de estresse (p. ex., taquicardia, hipertensão) e agitação não são regularmente evidentes. Mesmo entre recém-nascidos com resposta intacta à dor, um estímulo doloroso que persista por horas ou dias exaure o débito do sistema nervoso simpático e obscurece a capacidade do clínico de avaliar objetivamente o nível de desconforto do recém-nascido.

A. Instrumentos de avaliação recomendados.

A seleção do instrumento mais apropriado para avaliação da dor neonatal deve levar em conta a idade gestacional e outros fatores clínicos do recém-nascido, como a intensidade da doença. Existe uma série de instrumentos úteis; recomendamos três.

1. **Neonatos sob terapia intensiva.** A avaliação da dor deve considerar a influência da idade gestacional na resposta à dor. O **perfil de dor do neonato prematuro (PIPP),** um método que inclui avaliação da expressão facial e medidas fisiológicas no contexto da idade gestacional e do estado neonatal, é o único instrumento que foi validado para avaliação da dor entre neonatos pré-termo.
2. **Neonatos na unidade intermediária ou berçário comum.** Para recém-nascidos a termo ou ex-prematuros que estão crescendo, há numerosas escalas de avaliação da dor. Recomendamos o **escore comportamental da dor (BPS),** um método que avalia a atividade motora, o choro, a consolabilidade e o sono. Uma alternativa é a **escala de dor no recém-nascido (NIPS),** um instrumento de pesquisa que tem sido usado para avaliar a dor pré e pós-intervenção.

IV. MANEJO: PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA DOR

A. Medidas ambientais e comportamentais.

Os procedimentos dolorosos ou estressantes devem ser minorados e coordenados com outros aspectos essenciais da assistência do recém-nascido.

1. **Durante o procedimento,** as seguintes medidas ambientais e favoráveis ao desenvolvimento podem mostrar-se úteis para reduzir a dor e o estresse do neonato:
   - Agrupamento dos procedimentos dolorosos antes de um evento confortante (p. ex., alimentação)
   - Contenção com cueiros durante o procedimento
   - Sucção não-nutritiva; chupeta
   - Uso de lancetas mecânicas para coletas de sangue por punctura do calcanhar
2. **Após o procedimento,** outras medidas são proveitosas:
   - Redução do ruído e da iluminação
   - Toque ou massagem
   - Contato pele-a-pele entre mãe e bebê ou assistência-canguru
   - Segurar o bebê no colo após o procedimento
   - "Aninhamento" posicional ou contenção com rolos de cobertores

B. Intervenções fisiológicas.

Existem dois métodos principais de manejo fisiológico da dor: a analgesia com sacarose e a estimulação competitiva.

1. Analgesia com sacarose (0,12–0,36 g) (0,5–1,5 mL de solução de sacarose a 24%) por via oral aproximadamente 2 minutos antes do procedimento doloroso
2. Estimulação competitiva (p. ex., esfregar delicadamente, dar tapinhas ou aplicar vibração a um membro **antes** e/ou **durante** o estímulo doloroso em outro membro)

C. Manejo farmacológico.

Diversas considerações são relevantes acerca do tratamento farmacológico da dor neonatal.

1. Terapias complementares: intervenções ambientais e comportamentais devem ser aplicadas a todos os recém-nascidos que sofrem estímulos dolorosos. Essas medidas e a analgesia com sacarose freqüentemente são úteis, juntamente com as intervenções farmacológicas.
2. Profilaxia *versus* tratamento da dor: a analgesia com narcótico fornecida profilaticamente de maneira regular resulta em diminuição da dose total e melhor controle da dor em comparação com o esquema de doses "SOS".
3. Maturidade gestacional: uma conduta profilática é apropriada para o neonato imaturo agudamente enfermo, que deve ser considerado incapaz de montar uma resposta de estresse para demonstrar seu desconforto. A incapacidade do recém-nascido de montar uma resposta apropriada é relevante sobretudo quando ele é extremamente imaturo ou o estímulo doloroso é intenso e/ou prolongado.
4. Não se relatou nenhum efeito adverso a longo prazo do uso de analgesia com opióide entre neonatos ventilados. Os relatos incluem estudos a longo prazo que analisaram a inteligência, a função motora e o comportamento.

V. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR RELACIONADA COM PROCEDIMENTOS (veja os Quadros 37.1–37.4)

A. Analgesia para procedimentos minimamente invasivos. Quando o neonato é a termo, recomenda-se analgesia com sacarose para uma ou duas coletas de sangue diária, na dose de: dose total de sacarose de 0,12–0,36 g (solução de sacarose a 24%, 0,5–1,5 mL) cerca de 2 minutos antes do procedimento. Os estudos sobre analgesia com sacarose limitam-se principalmente a populações de neonatos a termo. As evidências são limitadas acerca do uso da analgesia com sacarose entre neonatos prematuros, e um pesquisador sugeriu cautela no que concerne ao uso de analgesia com sacarose entre neonatos antes de 31 semanas de gestação. Contudo, alguns centros empregam doses menores de solução de sacarose para tratar neonatos moderadamente pré-termo (idade gestacional de 30–36 semanas) submetidos a procedimentos minimamente invasivos. Dentre neonatos pré-termo, recomendamos doses menores: solução de sacarose a 24%, 0,1 a 0,5 mL (0,024–0,12 g), com a opção de repetir a mesma dose 2 minutos antes e após o procedimento. O Quadro 37.1 fornece diretrizes.

B. Analgesia para procedimentos invasivos. Os narcóticos (p. ex., morfina ou fentanil) e sedativos (p. ex., midazolam ou fenobarbital) são úteis no tratamento de recém-nascidos criticamente enfermos submetidos a procedimentos invasivos ou muito dolorosos. O alívio da dor é o objetivo mais importante. Portanto, recomenda-se o tratamento com analgésicos em preferência à sedação sem analgesia. O acréscimo de um miorrelaxante de curta ação pode reduzir o tempo e número de tentativas necessários para intubação e a taxa de dessaturação intensa de oxigênio. O Quadro 37.2 fornece diretrizes.

1. Para a maioria dos procedimentos invasivos, recomenda-se **pré-medicação** farmacológica. Exceto nos casos de intubação de emergência, os recém-nascidos devem ser pré-medicados para procedimentos invasivos. Os exemplos de procedimentos para os quais a pré-medicação é indicada incluem: intubação eletiva, ventilação mecânica, inserção ou remoção de dreno torácico, instalação de cateter arterial, cirurgia a *laser* e circuncisão.
2. Para **intubação,** recomendamos medicação com fentanil, 1 a 3 μg/kg. O fentanil deve ser infundido lentamente (no máximo, 1 μg/kg/minuto) para evitar as complicações de rigidez da parede torácica e

QUADRO 37.1 Analgesia para Procedimentos Minimamente Invasivos*

Procedimentos	Neonatos intubados e ventilados	Neonatos não intubados
Punção arterial	Sacarose a 24%, 0,5–1,5 mL VO	Sacarose a 24%, 0,5–1,5 mL VO
Punção venosa	Sacarose a 24%, 0,5–1,5 mL VO	Sacarose a 24%, 0,5–1,5 mL VO
Coleta de sangue por punctura no calcanhar	Sacarose a 24%, 0,5–1,5 mL VO	Sacarose a 24%, 0,5–1,5 mL VO
Acesso intravenoso	Sacarose a 24%, 0,5–1,5 mL VO	Sacarose a 24%, 0,5–1,5 mL VO
Punção lombar	Sacarose a 24%, 0,5–1,5 mL VO, e morfina, 0,05–0,15 mg/kg IV ou SC, **ou** fentanil,† 1–3 μg/kg IV, **e/ou** Se IPM ≥ 34 semanas: EMLA tópico‡ **e** lidocaína tamponada a 0,5% (máx.: 0,5 mL/kg) SC	Sacarose a 24%, 0,5–1,5 mL VO Se IPM ≥ 34 semanas: EMLA tópico‡ **e** lidocaína tamponada a 0,5% (máx.: 0,5 mL/kg) SC
Troca de curativo	Sacarose a 24%, 0,5–1,5 mL VO; pode-se repetir **e/ou** morfina, 0,05–0,1 mg/kg IV **ou** fentanil,† 1–3 μg/kg IV	Sacarose a 24%, 0,5–1,5 mL VO: (pode-se repetir) **e/ou** morfina, 0,025–0.05 mg/kg IV ou SC, **ou** fentanil,† 0.25–1 μg/kg IV
Aspiração endotraqueal (ventilação mecânica)	Morfina, 0,05–0,15 mg/kg, **ou**, fentanil,† 1–3 μg/kg IV	N/A
Injeção de imunização	N/A	Sacarose a 24%, 0,5–1,5 mL VO: (pode-se repetir) **e/ou** EMLA tópico‡ (se IPM ≥ 34 semanas)

*Pode-se utilizar estimulação competitiva para qualquer um desses procedimentos, exceto a aspiração.
†O fentanil deve ser infundido a ≤ 1 μg/kg/min (p. ex., 3 μg/kg infundidos ao longo de ≥ 3 minutos).
‡Deve-se realizar apenas uma aplicação por dia de EMLA tópico. A aplicação demora 40–60 minutos para atingir efeito máximo e deve ser removida dentro de 2 horas.

QUADRO 37.2 **Analgesia para Procedimentos Invasivos: Recém-nascido Pré-termo e a Termo***

Procedimentos	Neonatos intubados e ventilados	Neonatos não intubados
Intubação (de emergência)	Nenhuma	Nenhuma
Intubação/reintubação (eletiva)	Fentanil,† 0,5–2 μg/kg IV (infundidos durante 3 minutos) **ou** Morfina, 0,05–0,1 mg/kg IV ou SC	Fentanil,† 0,25–1 μg/kg IV (infundidos durante 2 minutos) **ou** Morfina, 0,025–0,05 mg/kg IV ou SC
Ventilação mecânica		
Primeiras 24 h (a menos que a extubação esteja prevista dentro de 4 h)	Fentanil,† 1–3 μg/kg 4/4 h e SOS, **ou** morfina, 0,05–0,15 mg/kg 4/4 h e SOS, **ou** infusão de fentanil, 0,2–2 μg/kg/h (começar com taxa baixa e aumentar se necessário)	N/A
> 24 h	Fentanil,† 1–3 μg/kg 4/4 h e SOS, **ou** morfina, 0,05–0,15 mg/kg 4/4 h e SOS **ou**	N/A
Dreno torácico		
Inserção	Lidocaína a 0,5% (máx.: 1 mL/kg) SC e fentanil,† 2–5 μg/kg IV × 1 **ou** morfina, 0,1–0,2 mg/kg IV × 1, depois titular SOS	Lidocaína a 0,5% (máx.: 1 mL/kg) SC e fentanil,† 1–2 μg/kg IV × 1 **ou** morfina, 0,05–0,1 mg/kg IV × 1, depois titular SOS
Manutenção	Morfina, 0,05–0,15 mg/kg a cada 2–4 h SOS, **ou** fentanil,† 1–3 μg/kg IV a cada 2–4 h SOS	Morfina, 0,025–0,05 mg/kg a cada 2–4 h IV ou SC, **ou** fentanil,† 0,25–1 μg/kg IV a cada 4–6 h SOS
Remoção	Morfina, 0,05–0,15 mg/kg, **ou** fentanil,† 1–3 μg/kg IV × 1	Morfina, 0,025–0,05 mg/kg IV ou SC, **ou** fentanil,† 0,5–2 μg/kg IV
Instalação de cateter umbilical	Morfina, 0,05–0,1 mg/kg SOS Fentanil,† 1–3 μg/kg IV SOS	Morfina, 0,025–0,05 mg/kg IV ou SC, **ou** fentanil,† 0,25–1 μg/kg IV
Instalação de cateter arterial periférico	Morfina, 0,05–0,1 mg/kg a cada 2–4 h, **ou** fentanil,† 1–3 μg/kg IV a cada 2–4 h **ou** ELMA tópico (se IPM ≥ 34 semanas)	Morfina, 0,025–0,05 mg/kg IV ou SC, **ou** fentanil,† 0,25–1 μg/kg IV **ou** ELMA tópico (se IPM ≥ 34 semanas)
Instalação de cateter central inserido por via percutânea	Morfina, 0,05–0,1 mg/kg a cada 2–4 h, **ou** fentanil,† 1–3 μg/kg IV a cada 2–4 h **ou** ELMA tópico (se IPM ≥ 34 semanas)	Morfina, 0,025–0,05 mg/kg IV ou SC, **ou** fentanil,† 0,25–1 μg/kg IV **ou** ELMA tópico (se IPM ≥ 34 semanas)

*Apenas recém-nascidos a termo podem receber midazolam também, 0,05–0,1 mg/kg para ansiedade.
†O fentanil deve ser infundido a ≤ 1 μg/kg/min (p. ex., 3 μg/kg infundidos ao longo de ≥ 3 minutos).

deficiência da ventilação. Para neonatos com idade gestacional a termo ou quase a termo que serão submetidos a um procedimento isolado como intubação, pode-se usar midazolam, 0,1 mg/kg, além de analgesia com narcótico. Antes de acrescentar um miorrelaxante de curta ação para a intubação, devem-se garantir o controle da via respiratória e a capacidade de realizar ventilação eficaz com ambu-máscara. **Para os primeiros dias de ventilação mecânica,** se analgesia for necessária, recomendamos medicamentos como fentanil, 1 a 3 μg/kg, ou morfina, 0,05 a 0,15 mg/kg, de 4/4 horas. A diretriz da AAP sobre tratamento da dor não recomenda infusões contínuas rotineiras de narcóticos em recém-nascidos sob ventilação mecânica devido à preocupação com efeitos adversos a curto prazo e carência de dados sobre o prognóstico a longo prazo. Para analgesia em neonatos não intubados, recomendamos fentanil, 0,25 a 1 μg/kg, com administração repetida "quando necessário".

3. Para **circuncisão,** recomendamos analgesia com sacarose oral a 24% e paracetamol, 15 mg/kg, no pré-operatório e, no momento do procedimento, bloqueio peniano anelar ou dorsal com dose máxima de lidocaína a 0,5%, 0,5 mL/kg. Após o procedimento, o neonato pode beneficiar-se de paracetamol, 10 mg/kg de 6/6 horas por 24 horas (dose total máxima de 40 mg/kg).

QUADRO 37.3 **Analgesia Perioperatória**

Procedimentos	Neonatos intubados e ventilados	Neonatos não intubados
Pré-operatório (isto é, neonatos intubados submetidos a anestesia geral)	Considerar fentanil,* 1–3 μg/kg IV 1 h antes da transferência para o centro cirúrgico onde o procedimento será realizado	N/A
Cirurgia a *laser*	2 h antes do procedimento: paracetamol, 15 mg/kg, **e** Durante o procedimento: Morfina, 0,05–0,1 mg/kg a cada 1–2 h, **ou** fentanil,* 1–3 μg/kg a cada 1–2 h SOS **e**, se IPM ≥ 34 semanas: Midazolam, 0,1 mg/kg a cada 1–2 h SOS	N/A
Circuncisão	N/A	Sacarose a 24%, 0,5–1,5 mL VO, **e** paracetamol, 10–15 mg/kg VO/SG 2 h antes e 6/6 h após o procedimento (× 24 h) **e** Bloqueio peniano anelar (lidocaína a 0,5%) (máx.: 0,5 mL/kg) **ou** bloqueio dorsal (lidocaína a 0,5%) **ou** se IPM ≥ 34 semanas e > 1,8 kg: EMLA tópico
Herniorrafia	Paracetamol, 10–15 mg/kg VO/SG/VR a cada 4–6 h, fentanil,* 2–3 μg/kg a cada 2–4 h SOS, **ou** morfina, 0,05–0,1 mg/kg a cada 2–4 h SOS	Paracetamol, 10–15 mg/kg VO/SG/VR a cada 6 h, **ou** fentanil,* 0,25–0,5 μg/kg a cada 4 h SOS, **ou** morfina, 0,025–0,05 mg/kg IV ou SC 4/4 h SOS
Laparotomia	Primeiras 24 h: Fentanil,* 1–3 μg/kg a cada 4–6 h, **ou** morfina, 0,1 mg/kg a cada 4–6 h Depois: Morfina, 0,05–0,1 a cada 2–4 h SOS, **ou** fentanil,* 1–3 μg/kg a cada 2–4 h SOS	Fentanil,* 0,25–0,5 μg/kg 4/4 h SOS, **ou** morfina, 0,025–0,05 mg/kg IV ou SC 4/4 h SOS
Toracotomia	Primeiras 24 h: Fentanil,* 1–3 μg/kg 4/4 h, **ou** morfina, 0,05–0,1 mg/kg 4/4 h Depois: Morfina, 0,05–0,1 mg/kg a cada 2–4 h SOS, **ou** fentanil,* 1–3 μg/kg a cada 2–4 h SOS	Paracetamol, 10–15 mg/kg 6/6 h SOS, **ou** fentanil,* 0,25–0,5 μg/kg 4/4 h SOS, **ou** morfina, 0,025–0,05 mg/kg IV ou SC 4/4 h SOS
Cirurgia a *laser*	Paracetamol, 15 mg/kg SG/VR 2 h antes, e paracetamol, 10 mg/kg 6/6 h após o procedimento (× 24 h); depois 6/6 h SOS	Paracetamol, 10 mg/kg 6/6 h após o procedimento (× 24 h); depois 6/6 h SOS
Neurocirurgia (craniana)	Fentanil,* 1–3 μg/kg a cada 2–4 h SOS, **ou** morfina, 0,05–0,1 mg/kg a cada 2–4 h SOS	Paracetamol, 10–15 mg/kg 6/6 h SOS, **ou** fentanil,* 0,25–0,5 μg/kg 4/4 h SOS, **ou** morfina, 0,025–0,05 mg/kg IV ou SC 4/4 h SOS
Neurocirurgia (lombar)	Fentanil,* 1–3 μg/kg a cada 2–4 h SOS, **ou** morfina, 0,05–0,1 mg/kg a cada 2–4 h SOS	Paracetamol, 10–15 mg/kg 6/6 h e 4/4 h SOS, **ou** fentanil,* 0,25–0,5 μg/kg (durante 2 min), **ou** morfina, 0,025–0,05 mg/kg IV ou SC 4/4 h SOS

*O fentanil deve ser infundido à taxa ≤ 1 μg/kg/min (p. ex., 3 μg/kg infundidos durante ≥ 3 min).

QUADRO 37.4 Analgésicos, Sedativos e Anestésicos Locais Comumente Utilizados

Anestésicos locais	Uso	Dose máxima
Lidocaína tamponada a 0,5%*		5 mg/kg SC (1,0 mL/kg da solução a 0,5%, 0,5 mL/kg da solução a 1%)
EMLA creme tópico a 5%†	Idade pós-menstrual (IPM) de 33–37 semanas e > 1,8 kg	0,5 g por 1–2 h (depois, remover excesso)
	IPM > 37 semanas e > 2,5 kg	1,0 g por 1–2 h (depois, remover excesso)
Analgésicos	**Dose única‡**	**Infusão§**
Morfina‖	Intubado: 0,05–0,15 mg/kg IV ou SC	0,01–0,03 mg/kg/h
	Não intubado: 0,025–0,05 mg/kg IV ou SC	Não recomendada
Fentanil¶	Intubado: 1–3 μg/kg IV (durante 5 min)	0,2–0,5 μg/kg/h
	Não intubado: 0,25–1,0 μg/kg IV (durante 5 min)	Não recomendado
Paracetamol	10–15 mg/kg VO/SG/VR 6/6 h SOS; dose máxima de 40 mg/kg/24 h	
Sedativos	**Dose**	
A curto prazo		
Midazolam**	0,05–0,1 mg/kg IV ou intranasal	
Hidrato de cloral††	20–30 mg/kg VO ou SG	
A longo prazo		
Fenobarbital	Dose de ataque: 5–15 mg/kg VO, SG ou IV	
	Dose de manutenção: 3–4 mg/kg VO, SG ou IV	

EMLA, mistura eutética de anestésico local; IV, por via intravenosa; SG, por sonda nasogástrica; IPM, idade pós-menstrual; VO, por via oral; VR, por via retal; SOS, quando necessário; SC, por via subcutânea.

*A toxicidade da lidocaína pode causar arritmia cardíaca ou crise epiléptica.

A solução de lidocaína a 0,5% pode ser preparada por diluição 1:1 da lidocaína a 1% com solução salina a 0,9%.

†O EMLA creme tópico deve ser limitado a uma **dose única** por dia e deve ser removido dentro de 2 h. São necessários 40–60 min após a aplicação para alcançar o efeito máximo do EMLA tópico. A prilocaína (no EMLA tópico) pode causar metemoglobinemia. Edema local associado ao uso de EMLA tópico pode distorcer as estruturas anatômicas.

‡Pode-se repetir a dose a intervalos de 10–15 min até que o efeito terapêutico seja alcançado.

§Pode-se titular acima dessa faixa de dose para alcançar um efeito terapêutico.

‖A morfina pode causar hipotensão.

¶A infusão rápida de fentanil pode causar rigidez da parede torácica. O fentanil em doses repetidas ou por infusão pode estar associado a taquifilaxia.

**O midazolam é recomendado para uso apenas em recém-nascidos a termo. Descreveram-se movimentos anormais em neonatos pré-termo tratados com midazolam.

††O hidrato de cloral é metabolizado em tricloroetanol, que compete pela glicuronidação e pode exacerbar a hiperbilirrubinemia.

4. Os sedativos e narcóticos causam depressão respiratória e devem ser usados em recém-nascidos apenas nas situações em que a depressão respiratória possa ser tratada prontamente por profissionais médicos que tenham treinamento no manejo das vias respiratórias.

C. Analgesia perioperatória. Recomendamos a pré-medicação de neonatos intubados submetidos a cirurgia com fentanil, 1 a 3 μg/kg 1 hora antes da transferência para o centro cirúrgico. Os neonatos que não

estão intubados recebem analgesia e sedação perioperatórias na sala de cirurgia logo antes da intubação. Deve-se fornecer analgesia pós-operatória, cujas diretrizes são fornecidas no Quadro 37.3.

D. Naloxona para reversão dos efeitos colaterais de opióides. A naloxona (Narcan) é utilizada para tratar os efeitos colaterais excessivos de opióides, mais comumente depressão respiratória. No ressuscitamento neonatal, usa-se uma dose relativamente alta (0,1 mg/kg ou mais). Isso é apropriado no recém-nascido com depressão respiratória profunda. Contudo, em neonatos que estão recebendo analgesia com narcótico, o objetivo ideal é bloquear os efeitos adversos sem exacerbar a dor. Se o estado clínico do bebê permitir, uma alternativa é titular a administração de naloxona, fornecendo-a em incrementos de 0,05 mg/kg até que os efeitos colaterais sejam revertidos.

Leituras Sugeridas

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and Section on Surgery and Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain in the neonate: An update. *Pediatrics* 2006; 118:2231–2241.

Anand KJ, Aranda JV, Berde CB, et al. Summary proceedings from the neonatal pain-control group. *Pediatrics* 2006; 117:S9–S22.

DIRETRIZES DOS MEDICAMENTOS COMUNS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL (UTIN)

A

Tola Dawodu, Caryn E. Douma e Rita Patnode

ACETAZOLAMIDA

Classificação: Diurético, inibidor da anidrase carbônica.
Indicação: Deter a progressão de hidrocefalia.
Posologia/Administração: 5 mg/kg/dose por via oral ou intravenosa 6/6 h. Se desejável, pode-se aumentar em 25 mg/kg/dia até no máximo 100 mg/kg/dia, se tolerado. A concentração habitual para infusão é de 25 mg/mL, até no máximo 100 mg/mL. A taxa de infusão máxima é de 500 mg/minuto.
Precauções: Ajustar a dose se houver disfunção renal. Administração intramuscular dolorosa devida ao pH alcalino. Ocorre tolerância ao efeito diurético com administração prolongada.
Monitoração: Estado ácido-básico, balanço hídrico diário, peso e perímetro cefálico semanal.
Reações adversas: Acidose metabólica hiperclorêmica, hipocalemia e supressão da medula óssea.

ACICLOVIR

Classificação: Agente antiviral.
Indicações: Tratamento das infecções por herpes simples, infecções por varicela-zoster com envolvimento do sistema nervoso central (SNC) e dos pulmões e encefalite herpética.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.1)

QUADRO A.1

Indicação	Posologia
Infecção por HSV localizada	20 mg/kg/dose IV 8/8 h por 14 dias
	A concentração da infusão deve ser < 7 mg/mL; concentração habitual = 5 mg/mL
Infecções disseminadas ou do SNC	20 mg/kg/dose IV 8/8 h por 21 dias
Varicela	20 mg/kg/dose VO 6/6 h por 5 dias
	Instituir o tratamento nas primeiras 24 h após o início da doença

HSV = vírus herpes simples; IV = via intravenosa; SNC = sistema nervoso central; VO = via oral.

Não refrigerar porque pode causar precipitação da droga. Infundir por meio de bomba infusora durante > 1 hora.
Precauções: Reduzir a dose se houver disfunção renal.
Monitoração: Funções renal e hepática.
Reações adversas: Nefrotoxicidade, supressão da medula óssea, febre, trombocitose e aumento transitório da creatinina e enzimas hepáticas séricas. Encefalopatia rara associada à administração intravenosa rápida (letargia, embotamento, agitação, tremor, crise epiléptica e coma).

ÁCIDO FÓLICO

Classificação: Vitamina, suplemento nutricional, mineral.
Indicações: Tratamento de anemias megaloblásticas e macrocíticas secundárias à deficiência de folato.
Posologia/Administração: 15 μg/kg/dose, até no máximo 50 μg/dia. Pode ser fornecido por via oral/intramuscular/intravenosa/subcutânea. A forma parenteral pode ser diluída até uma concentração de 0,1 mg/mL (100 μg/mL) e administrada por via oral. Se a via intramuscular for usada, injetar profundamente. A forma oral pode ser fornecida independentemente das refeições.
Considerações clínicas: Pode mascarar os efeitos hematológicos da deficiência de vitamina B_{12}, mas não impede a progressão das anormalidades neurológicas irreversíves, a despeito da ausência de anemia.
Precauções: A apresentação injetável contém álcool benzílico (a 1,5%) como conservante; evitar seu uso em neonatos pré-termo.
Contra-indicações: Anemias perniciosa, aplásica e normocíticas.
Interações medicamentosas: Pode reduzir as concentrações séricas de fenitoína.
Parâmetros de monitoração: Hematócrito, hemoglobina, contagem de reticulócitos.
Efeitos adversos: Desconforto GI, rubor leve, mas em geral bem tolerado.

ALBUMINA

Classificação: Expansor do volume plasmático.
Indicações: Hipovolemia, hipoproteinemia.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.2)

QUADRO A.2

Indicação	Posologia IV	Administração
Hipovolemia	0,5–1 g/kg/dose	Infundir **albumina a 5%** durante > 60 min; pode ser infundida mais rapidamente (10–20 min) no choque hipovolêmico; repetir SOS
Hipoproteinemia	0,5–1 g/kg/dose	Infundir **albumina a 5%** durante > 2 h, repetir a cada 1–2 dias. Podem-se obter diluições com SF ou SG5 nos casos de restrição de sódio

IV = via intravenosa; SOS = quando necessário; SF = soro fisiológico; SG5 = soro glicosado a 5%.

Precauções: Não existe vantagem clínica em utilizar a albumina como expansor da volemia em comparação com o SF. Dose máxima: 6 g/kg/dia. Infundir por meio de filtro de 5 micrômetros ou maior. Utilizar dentro de 4 horas após abertura do frasco. Se a dose necessária for > 6 g/kg/24 horas, considerar hemoderivados no tratamento da hipovolemia. A albumina é contra-indicada em pacientes com anemia grave ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC). **A albumina a 25% é contra-indicada em neonatos a termo devido ao aumento do risco de hemorragia intraventricular (HIVe).**
Monitoração: Observar sinais de hipervolemia, edema pulmonar e insuficiência cardíaca.
Reações adversas: Calafrios, febre e urticária. Infusão rápida (> 1 g/minuto) pode precipitar ICC e edema pulmonar devido a sobrecarga hídrica.

ALPROSTADIL

Classificação: Prostaglandina.
Indicação: Manutenção temporária da persistência do canal arterial (PCA) em recém-nascidos com cardiopatia congênita dependente do canal arterial.
Posologia/Administração:
Inicial: 0,01 μg/kg/minuto.
Manutenção: 0,01 a 0,4 μg/kg/minuto; titular até uma dose eficaz com a resposta terapêutica. Geralmente é ministrado à taxa de 0,05 μg/kg/minuto como infusão intravenosa contínua em bomba infusora (acesso venoso central preferível). Diluir com soro glicosado ou SF (soro fisiológico). Concentração recomendada: 10 μg/mL.

Precauções: Usar cuidadosamente em neonatos com tendências hemorrágicas. Se ocorrer hipotensão ou pirexia, reduzir a infusão até que os sintomas remitam. Hipotensão grave, apnéia ou bradicardia exigem interrupção da droga, com reinstituição cautelosa em dose menor. Apnéia ocorre em cerca de 10% dos recém-nascidos com defeitos cardíacos congênitos (especialmente naqueles com peso ao nascer < 2 kg) e em geral surge durante a primeira hora de infusão da droga. **Preparar-se para intubar e ressuscitar.**
Contra-indicações: Síndrome de desconforto respiratório (SDR), hipertensão pulmonar persistente, anormalidades da coagulação.
Reações adversas: Apnéia, depressão respiratória, rubor, bradicardia, febre, atividade semelhante a crise epiléptica, hipotensão sistêmica, hipocalcemia, hipoglicemia e proliferação cortical dos ossos longos foi observada em infusões a longo prazo; diarréia, obstrução da saída gástrica secundária a hiperplasia antral (ocorrência relacionada com duração do tratamento e dose cumulativa), inibição da agregação plaquetária.

AMINOFILINA

Classificação: Estimulante respiratório, broncodilatador.
Posologia/Administração:
Dose de ataque: 5 a 6 mg/kg IV ou VO. A dose de ataque IV deve ser fornecida > 20 minutos em bomba infusora.
Dose de manutenção: 2 mg/kg/dose 6/6 a 8/8 h IV ou VO. **Aumentar a dose em 20% ao mudar de IV para VO.** As doses de manutenção IV são ministradas > 5 minutos em bomba infusora.
Precauções: Administração intramuscular causa dor local intensa e necrose.
Monitoração: Freqüência cardíaca, glicemia periodicamente durante terapia com dose de ataque, agitação, intolerância alimentar. Omitir a dose se freqüência cardíaca > 180 batimentos/minuto. Medir os níveis séricos mínimos antes da quinta dose. Considerar medição antecipada se houver suspeita de toxicidade ou se os episódios aumentarem em número ou intensidade. Se o nível estiver baixo, fornecer um bolo parcial de 1 mg/kg para cada 2 μg/mL de aumento desejado na concentração sérica de teofilina.
Faixas terapêuticas: Apnéia da prematuridade: 7 a 10 μg/mL; broncoespasmo: 10 a 20 μg/mL.
Reações adversas: Desconforto gastrintestinal, arritmias, crises epilépticas, taquicardia (freqüência cardíaca > 180 batimentos/minuto) justificam medição dos níveis séricos para detectar níveis de aminofilina excessivos.

AMPICILINA

Classificação: Penicilina semi-sintética sensível à penicilinase.
Indicações: Combinada com um aminoglicosídio ou cefalosporina para a prevenção e o tratamento das infecções por *Streptococcus* do grupo B e *Listeria monocytogenes*.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.3)

QUADRO A.3

Idade	Peso	Posologia
< 7 dias		150 mg/kg/dose 12/12 h
> 7 dias	< 1.200 g	100 mg/kg/dose 12/12 h
> 7 dias	1.200–2.000 g	50 mg/kg/dose 8/8 h
> 7 dias	> 2.000 g	50 mg/kg/dose 6/6 h

Infundir durante > 15 minutos em bomba infusora. Concentração final máxima para administração de 100 mg/mL em SF. Administração intramuscular associada a formação de abscesso estéril.
Precauções: Ajustar a dose se houver disfunção renal.
Interações medicamentosas: Redução da concentração máxima de aminoglicosídio se administrado simultaneamente com a ampicilina. Administrar após coleta da amostra para o nível de aminoglicosídio.
Reações adversas: Diarréia, reações de hipersensibilidade (exantema rubeoliforme e febre), nefrite (tipicamente precedida por eosinofilia), transaminases elevadas e encefalopatia da penicilina (excitação do SNC e atividade epiléptica associadas a doses altas ou administradas rapidamente).

ANFOTERICINA-B LIPOSSÔMICA (AMBISOME)

Classificação: Agente antifúngico sistêmico.
Indicação: Tratamento de micoses sistêmicas suspeitas ou comprovadas.
Posologia/Administração: 5 mg/kg IV 24/24 h infundida durante > 2 horas. Concentração máxima da infusão de 2 mg/mL. Duração média do tratamento de 2 a 4 semanas.
Precauções: Uso concomitante com outros medicamentos nefrotóxicos pode acarretar nefrotoxicidade cumulativa. Os corticosteróides podem aumentar a depleção de potássio causada pela anfotericina. Pode intensificar a toxicidade dos agentes bloqueadores neuromusculares (p. ex., pancurônio) em virtude de hipocalemia. Utilizar com cautela em pacientes com desequilíbrio eletrolítico. **Não utilizar juntamente com a anfotericina B convencional ou outras formas de anfotericina em base lipídica.**
Contra-indicações: Não diluir com SF nem misturar com qualquer outra medicação que esteja diluída em SF. Não misturar com nenhuma outra medicação ou eletrólitos a fim de evitar precipitação.
Reações adversas: Hipocalemia, nefrotoxicidade, anormalidades das PFH, trombocitopenia e taquicardia.
Monitoração: Uréia e creatinina séricas, PFH, eletrólitos séricos, hemograma completo, sinais vitais e balanço hídrico; monitorar alterações do eletrocardiograma (ECG) para sinais de hipocalemia.

ATROPINA, SULFATO DE

Classificação: Agente anticolinérgico.
Indicações: Ressuscitamento cardiopulmonar prolongado refratário à epinefrina.
Posologia/Administração: IV: 0,01 a 0,03 mg/kg/dose, a cada 10 a 15 minutos, por duas a três doses se necessário. Pelo tubo endotraqueal: 0,01 a 0,03 mg/kg/dose. Utilizar a droga não diluída na administração intravenosa e pelo tubo endotraqueal.
Considerações clínicas: Oxigênio e ventilação eficazes devem preceder o tratamento da bradicardia com atropina. Doses baixas (< 0,1 mg) podem causar bradicardia paradoxal secundária à ação central. Monitorar a freqüência cardíaca.
Contra-indicações: Taquicardia, glaucoma de ângulo fechado, tireotoxicose, obstrução GI ou geniturinária.
Precauções: Paralisia espástica ou lesão do SNC.
Reações adversas: Taquicardia, midríase, cicloplegia, distensão abdominal/íleo paralítico, retenção urinária, arritmias, refluxo esofágico.
Antídoto: Fisostigmina.

BICARBONATO DE SÓDIO

Classificação: Agente alcalinizante.
Indicações: Tratamento de acidose metabólica documentada ou presumida durante ressuscitamento prolongado após estabelecimento de ventilação eficaz. Tratamento do déficit de bicarbonato causado por perdas renais ou GI. Terapia adjuvante da hipercalemia.
Posologia/Administração:
Reposição: Infundir durante > 20 a 30 minutos por meio de bomba infusora.
Ressuscitamento: 1 a 2 mEq/kg em injeção intravenosa lenta durante no mínimo 2 minutos.
Correção de acidose metabólica: HCO_3 necessário (mEq) = déficit de HCO_3 (mEq/L) × (0,3 × peso corporal [kg]). Administrar metade da dose calculada e, então, avaliar a necessidade do resto. A concentração habitual para infusão é de 0,5 mEq/mL; concentração máxima de 1 mEq/mL.
Para infusão intravenosa contínua: Acrescentar 50 mEq de bicarbonato de sódio (concentração a 8,4%) a um diluente apropriado (p. ex., soro glicosado, no máximo a 10%; SF; água estéril). A concentração é de 0,5 mEq/mL. A taxa de infusão máxima para administração intravenosa contínua é de 1 mEq/kg/h.
Precauções: Injeção rápida de bicarbonato de sódio hipertônico (1 mEq/mL) esteve associada a hemorragia cerebral.
Efeitos adversos: Edema pulmonar, acidose respiratória, necrose tecidual local, hipocalcemia, hipernatremia, alcalose metabólica.
Monitoração: Monitorar o estado ácido-básico; gases sanguíneos arteriais; eletrólitos séricos, incluindo cálcio; e pH urinário. Utilizar a hialuronidase para tratar extravasamento intravenoso.

CAFEÍNA, CITRATO DE

Classificação: Estimulante respiratório.
Indicação: Apnéia da prematuridade. A cafeína fornecida a recém-nascidos < 1.250 g nos primeiros 10 dias de vida pode reduzir o risco de displasia broncopulmonar (DBP).
Posologia/Administração:
Dose de ataque: 20 mg/kg por via intravenosa. Infundir durante > 30 minutos com bomba infusora.
Dose de manutenção: 5 a 12 mg/kg por via intravenosa ou oral ao dia, a partir de 24 horas após a dose de ataque. Pode-se aumentar a dose de manutenção em 1 mg/kg/dia a cada 72 horas até no máximo 12 mg/kg/dia. Minibolo = 5 mg/kg/dose. Infundir a dose de manutenção intravenosa durante > 10 minutos com bomba infusora. Uma pequena dose de ataque de citrato de cafeína (10 mg/kg) é necessária ao se substituir a aminofilina/teofilina por citrato de cafeína, pois o citrato de cafeína demora aproximadamente 1 semana para atingir níveis em estabilidade dinâmica em razão de sua meia-vida longa. **Não fornecer doses intravenosas de citrato de cafeína rapidamente.**
Precauções: Não utilizar apresentações à base de cafeína em virtude de necessidades de doses diferentes. Não utilizar preparações de cafeína que contenham benzoato de sódio.
Reações adversas: Arritmias cardíacas, taquicardia (omitir dose se freqüência cardíaca > 180), insônia, inquietude, irritabilidade, náusea, vômitos, diarréia. Considerar redução da dose para tratar efeitos colaterais GI e/ou do SNC.
Parâmetros de monitoração: Monitorar a freqüência cardíaca, o número e a intensidade dos episódios de apnéia.

CÁLCIO

Classificação: Suplemento eletrolítico; sal de cálcio.
Indicação: Tratamento e prevenção da hipocalcemia.
Posologia/Administração: Glubionato de cálcio (VO) — 1.200 mg/kg/dia, VO dividido a cada 3–4 h. Máximo, 9 g/dia. Cálcio elementar (utilizando gluconato de cálcio a 10% IV): 100 a 200 mg/kg/dose (1–2 mL/kg/dose). Infundir durante no **mínimo** 30 minutos por meio de bomba infusora. Pode ser necessário reduzir a taxa de infusão (10 minutos) se houver bradicardia persistente. Não serve para administração IM ou subcutânea (SC), apenas para administração IV.
Precauções: Administração rápida associada a bradicardia. Extravasamento pode causar necrose tecidual. Usar hialuronidase para tratar o extravasamento. A infusão de bolo através de cateter arterial umbilical (CAU) foi associada a sangramento intestinal e necrose tecidual nos membros inferiores.
Contra-indicações: Hipercalcemia, cálculos renais, fibrilação ventricular. Reações adversas: arritmias e deterioração da função cardiovascular. O extravasamento pode causar esfacelamento da pele. Pode potencializar arritmias relacionadas com a digoxina.
Parâmetros de monitoração: Monitorar os níveis séricos de cálcio. Evitar hipercalcemia durante o tratamento. Corrigir a hipomagnesemia, se presente. Observar o local de infusão IV estreitamente para extravasamento. Observar o equipo de infusão IV à procura de precipitação.

CAPTOPRIL

Classificação: Inibidor da enzima conversora de angiotensina.
Indicação: Agente anti-hipertensivo, tratamento da ICC.
Posologia/Administração:
Dose inicial: Recém-nascidos prematuros: 0,01 a 0,05 mg/kg/dose VO a cada 8–12 h. Recém-nascidos a termo: 0,05 a 0,1 mg/kg/dose VO a cada 8–24 h.
Dose máxima recomendada: 0,5 mg/kg/dose VO a cada 6–24 h. Titular a dose e freqüência até o efeito desejado. Administrar com estômago vazio 1 hora antes ou 2 horas após as refeições, se possível. Os alimentos reduzem a absorção em aproximadamente 50%. Os horários de administração devem ser constantes.
Precauções: Usar com cautela e modificar a dose nos pacientes com disfunção renal.
Contra-indicações: Angioedema, estenose bilateral da artéria renal, hipercalemia, insuficiência renal.
Reações adversas: Hipotensão, exantema, febre, eosinofilia, neutropenia, perturbações GI, tosse, dispnéia, insuficiência renal aguda, hipercalemia. Aparecimento de icterícia ou elevação das enzimas hepáticas é razão para suspensão imediata da droga.
Parâmetros de monitoração: Monitorar a pressão arterial (PA) para hipotensão dentro de 1 hora após a primeira dose ou após um novo aumento da dose, uréia e creatinina séricas, função renal, proteinúria com fita de imersão, hemograma completo, potássio sérico.

CEFOTAXIMA SÓDICA

Classificação: Cefalosporina de terceira geração.
Indicações: Reservada para a meningite ou sepse por Gram-negativos suspeita ou documentada. Combinada com ampicilina ou penicilina G aquosa no tratamento empírico.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.4)

QUADRO A.4

Idade	Peso	Posologia (IV/IM)
Todos os neonatos	< 1.200 g	50 mg/kg/dose IV/IM 12/12 h
Idade pós-natal < 7 dias	1.200–2.000 g	50 mg/kg/dose IV/IM 12/12 h
Idade pós-natal < 7 dias	> 2.000 g	50 mg/kg/dose IV/IM 8/8 h
Idade pós-natal > 7 dias	1.200–2.000 g	50 mg/kg/dose IV/IM 8/8 h
Idade pós-natal > 7 dias	> 2.000 g	50 mg/kg/dose IV/IM 6/6 h

IM = via intramuscular; IV = via intravenosa.

A concentração máxima para infusão é 100 mg/mL em soro glicosado a 5% (SG5), soro glicosado a 10% (SG10) ou SF. Infundir durante > 30 minutos por meio de bomba infusora. Concentração máxima para administração intramuscular de 300 mg/mL.
Precauções: Modificar a dose se houver disfunção renal.
Monitoração: Hemograma completo, uréia, creatinina, PFH.
Interações medicamentosas: Redução do pico de concentração dos aminoglicosídios se fornecidos < 2 horas antes/depois da cefotaxima.
Reações adversas: Leucopenia, granulocitopenia, colite pseudomembranosa, teste de Coombs direto positivo, reação semelhante à doença do soro e elevação transitória da uréia, creatinina, eosinófilos e enzimas hepáticas.
Considerações clínicas: O uso rotineiro ou freqüente das cefalosporinas na unidade de terapia intensiva neonatal pode levar rapidamente ao aparecimento de microrganismos entéricos resistentes.

CEFTAZIDIMA

Classificação: Cefalosporina de terceira geração.
Indicações: Cefalosporina de amplo espectro, e a única cefalosporina anti-*Pseudomonas*. Tratamento da meningite por Gram-negativos.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.5)

QUADRO A.5

Idade	Peso	Posologia (IV/IM)
Todos os neonatos	< 1.200 g	50 mg/kg/dose IV/IM 12/12 h
Idade pós-natal < 7 dias	1.200–2.000 g	50 mg/kg/dose IV/IM 12/12 h
Idade pós-natal < 7 dias	> 2.000 g	50 mg/kg/dose IV/IM 8/8 h
Idade pós-natal > 7 dias	> 1.200 g	50 mg/kg/dose IV/IM 8/8 h

IM = via intramuscular; IV = via intravenosa.

A concentração final para infusão é 100 mg/mL em soro glicosado a 5% (SG5) ou SF. Infundir durante > 30 minutos por meio de bomba infusora.

Considerações clínicas: Tratar as infecções graves por *Pseudomonas* com ceftazidima em combinação com um aminoglicosídio.
Precauções: Modificar a dose se houver disfunção renal.
Interação medicamentosa: Redução do pico de concentração dos aminoglicosídios se administrados simultaneamente com a ceftazidima.
Monitoração: Hemograma completo, função renal e PFH.
Reações adversas: Leucopenia transitória e supressão da medula óssea, teste de Coombs direto positivo, candidíase, anemia hemolítica, colite pseudomembranosa e elevação transitória dos eosinófilos, plaquetas, provas de função renal e PFH.

CEFTRIAXONA SÓDICA

Classificação: Cefalosporina de terceira geração.
Indicações: Boa atividade contra microrganismos Gram-negativos e Gram-positivos, exceto pela *Pseudomonas* spp., enterococos, estafilococos resistentes à meticilina e *L. monocytogenes.* Indicada no tratamento da meningite e conjuntivite gonocócicas. Seu uso não é recomendado em neonatos com hiperbilirrubinemia. Utilizar a cefotaxima no seu lugar.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.6)

QUADRO A.6

Idade	Peso	Posologia (IV/IM)
Idade pós-natal < 7 dias	Todos os pesos	50 mg/kg/dose IV/IM 24/24 h
Idade pós-natal > 7 dias	< 2.000 g	50 mg/kg/dose IV/IM 24/24 h
Idade pós-natal > 7 dias	> 2.000 g	75 mg/kg/dia IV/IM 24/24 h

IM = via intramuscular; IV = via intravenosa.

Profilaxia contra gonococos: 25 a 50 mg/kg IV/IM em dose única (no máximo, 125 mg).
Infecção gonocócica: 25 a 50 mg/kg/dia (dose máxima: 125 mg) IV/IM a cada 24 h por 7 dias, até 10 a 14 dias se meningite for documentada. Oftalmia gonocócica não complicada = 50 mg/kg IV/IM (máximo = 125 mg) em dose única.
A concentração máxima para administração intravenosa é de 100 mg/mL em soro glicosado ou SF. Infundir durante > 30 minutos por meio de bomba infusora. Reconstituir doses intramusculares com lidocaína a 1% sem epinefrina para reduzir a dor no local de injeção. Concentração máxima para administração intramuscular de 350 mg/mL.
Precauções: Não utilizar se houver doença da vesícula biliar, trato biliar, fígado ou pâncreas. Considerar a cefotaxima ou ceftazidima no seu lugar.
Considerações clínicas: Não utilizar como monoterapia para as infecções estafilocócicas ou por *Pseudomonas.* Combinar com a ampicilina no tratamento empírico inicial da meningite. A ceftriaxona desloca a bilirrubina dos sítios de ligação à albumina, elevando os níveis séricos de bilirrubina livre. Em recém-nascidos com hiperbilirrubinemia, usar a cefotaxima em vez da ceftriaxona. Os médicos são aconselhados a empregar os aminoglicosídios em combinação com ampicilina ou penicilina no tratamento empírico inicial da sepse neonatal suspeita ou comprovada.
Monitoração: Hemograma completo, eletrólitos, função renal e PFH.
Reações adversas: Leucopenia, anemia, intolerância GI e exantema. Elevação transitória dos eosinófilos, plaquetas, tempo de sangramento, nível sérico de bilirrubina livre, provas de função renal e PFH. Formação transitória de precipitados na vesícula biliar caracterizada por vômitos e colelitíase. Hipercrescimento de bactérias ou fungos no trato GI.

CITRATO, MISTURAS ORAIS DE

Classificação: Suplemento eletrolítico.
Indicações: Acidose metabólica.
Posologia/Administração: 0,5 a 1 mEq/kg/dose, por via oral 3 ou 4 vezes/dia. Fornecer às refeições. Ajustar a dose para manter o pH urinário desejado. Um mEq de citrato equivale a 1 mEq de HCO_3 (ver o Quadro A.7).

QUADRO A.7 **Conteúdo (mEq) em cada mL de Mistura de Citrato**

Mistura de citrato	Na^+	K^+	Citrato
Polycitra	1	1	2
Polycitra-K	0	2	2
Bicitra	1	0	1
Oracit	1	0	1

Precauções: Utilizar com cautela em neonatos que estejam recebendo suplementos de potássio.
Reações adversas: Efeito laxativo.

CLINDAMICINA

Classificação: Antibiótico anaeróbico.
Indicações: Tratamento da septicemia por *B. fragilis*, peritonite, enterocolite necrosante (ECN). Não é indicado para meningite.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.8)

QUADRO A.8

Idade	Posologia
Idade pós-menstrual < 29 semanas	7,5 mg/kg/dose IV 12/12 h
Idade pós-menstrual > 29 semanas	7,5 mg/kg/dose IV 8/8 h

IV = via intravenosa.

Concentração final de 10 mg/mL em soro glicosado a 5% ou SF. Infundir durante > 30 minutos por meio de bomba infusora. Concentração máxima para infusão de 18 mg/mL. Administração intramuscular associada a formação de abscesso estéril.
Contra-indicações: Disfunção hepática.
Precauções: Pode causar colite pseudomembranosa grave e possivelmente fatal, caracterizada por diarréia grave persistente e possivelmente eliminação de sangue e muco.
Interações medicamentosas: Potencializa o bloqueio neuromuscular da tubocurarina e pancurônio.
Reações adversas: Colite pseudomembranosa, síndrome de Stevens-Johnson, glossite, prurido, granulocitopenia, trombocitopenia, hipotensão e elevação das PFH.

CLOROTIAZIDA

Classificação: Diurético tiazídico, diurético de alça.
Indicações: Sobrecarga hídrica, edema pulmonar, DBP, ICC e hipertensão.
Posologia/Administração: 20 a 40 mg/kg/dia por via oral, dividido 12/12 h. Por via intravenosa, 2 a 8 mg/kg/dia, 12/12 h. Ao converter da dose oral para intravenosa, utilizar metade da dose oral. Administração intramuscular ou SC não recomendada devido a dor e irritação locais.
Contra-indicações: Anúria ou disfunção hepática.
Interações medicamentosas: Efeito anti-hipertensivo reduzido com uso concomitante de antiinflamatórios não-esteróides.
Monitoração: Eletrólitos séricos, cálcio, glicemia, débito urinário, PA e peso diário.
Reações adversas: Alcalose hipoclorêmica, azotemia pré-renal, depleção de volume, discrasias sanguíneas, diminuição dos níveis séricos de potássio e magnésio e aumento dos níveis de glicose, ácido úrico, lipídios, bilirrubina e cálcio.

DEXAMETASONA

Classificação: Corticosteróide supra-renal, agente antiinflamatório.
Indicações: Glicocorticóide antiinflamatório utilizado para facilitar a extubação e melhorar a mecânica pulmonar.
Posologia/Administração: Acetato injetável não é para uso IV. Administrar IV durante > 5 minutos por meio de bomba infusora. Concentração máxima: 1 mg/mL. Dose máxima: 1 mg/kg/dia IV/VO.
Dose para extubação/edema das vias respiratórias: 0,25 a 0,5 mg/kg × 1. Pode-se repetir a cada 8–12 h por um total de quatro doses.
Começar a administração 6 a 8 horas antes da extubação e continuar por 4 a 6 horas após a extubação (ver o Quadro A.9).

QUADRO A.9 Posologia na Doença Pulmonar Crônica

	Dose	Freqüência	Duração
1.º dia	0,1 mg/kg	12/12 h	× Duas doses totais
2.º dia	0,075 mg/kg	12/12 h	× Duas doses totais
3.º dia	0,05 mg/kg	12/12 h	× Duas doses totais

Precauções: Hiperglicemia e glicosúria ocorrem freqüentemente após as primeiras doses. Elevação da PA é comum. Edema, hipertensão, supressão do eixo hipófise–supra-renais, supressão do crescimento, intolerância à glicose, hipocalemia, alcalose, síndrome de Cushing, úlcera péptica, imunossupressão.
Monitoração: Hemoglobina, perda de sangue oculta, PA, potássio sérico e glicemia; pressão intra-ocular (PIO) com uso sistêmico > 6 semanas; peso e estatura.
Reações adversas: Rubor facial, ↑ PA, taquicardia, agitação, hiponatremia, hiperglicemia, crescimento deficiente, desmineralização óssea, catabolismo de proteínas, supressão supra-renal secundária, náusea, dispepsia, vômitos, dor no local de injeção, prurido ocular ou fotofobia, rinite, infecções respiratórias altas, epistaxe, congestão nasal. **A dexametasona fornecida no tratamento ou prevenção da DBP esteve associada a aumento do risco de paralisia cerebral e anormalidades do neurodesenvolvimento. Seu uso deve ser evitado, exceto em circunstâncias clínicas excepcionais (suporte ventilatório máximo ou alto risco de mortalidade).**

DIAZÓXIDO

Classificação: Agente anti-hipoglicemiante.
Indicações: Hipoglicemia hiperinsulinêmica.
Posologia/Administração: 8 a 15 mg/kg/dia, por via oral, dividido a cada 8 a 12 horas.
Considerações clínicas: Usado apenas para hipoglicemia refratária à glicose.
Contra-indicações: Hipertensão compensatória associada a coarctação da aorta ou *shunts* arteriovenosos (AV).
Precauções: Diabetes mellitus, doença renal ou hepática. Pode deslocar a bilirrubina da albumina.
Monitoração: PA, hemograma completo, níveis séricos de ácido úrico.
Interações medicamentosas: Fenitoína.
Reações adversas: Hiperglicemia (a insulina reverte a hiperglicemia induzida por diazóxido), cetoacidose, retenção de sódio e água, hipotensão, hiponatremia, sintomas extrapiramidais, crises epilépticas, arritmias, leucopenia, trombocitopenia e coma hiperosmolar.

DIGOXINA

Classificação: Agente antiarrítmico, agente inotrópico.
Indicações: Insuficiência cardíaca, taquicardia nodal atrioventricular paroxística, fibrilação/*flutter* atrial.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.10)

QUADRO A.10

Idade	Dose digitalizante total		Dose de manutenção	
	VO	IV	VO	IV
< 37 semanas	20–30 mg/kg/dia	15–25 mg/kg/dia	5–7,5 mg/kg/dia	4–6 mg/kg/dia
≥ 37 semanas	25–35 mg/kg/dia	20–30 mg/kg/dia	6–10 mg/kg/dia	5–8 mg/kg/dia

IV = via intravenosa; VO = via oral.

Reservar a dose digitalizante total (DDT) para o tratamento das arritmias e da ICC aguda. Administrar a DDT ao longo de 24 horas em três doses divididas: a primeira dose é metade da DDT, a segunda dose de um quarto da DDT é administrada 8 horas após a primeira dose, e a terceira dose de um quarto da DDT é administrada 8 horas após a segunda dose. Administrar doses intravenosas durante > 10 minutos por meio de bomba infusora. Utilizar doses de manutenção para a arritmia e ICC não-agudas. Não fornecer por via intramuscular. A apresentação intravenosa pediátrica (100 µg/mL) pode ser fornecida sem diluição. O elixir oral pediátrico contém 50 µg/mL.
Precauções: Reduzir a dose se houver disfunções renal e hepática. Cardioversão ou infusão de cálcio pode precipitar fibrilação ventricular no recém-nascido tratado com digoxina (prevenida por pré-tratamento com lidocaína).
Monitoração: Freqüência/ritmo cardíacos para os efeitos desejados e sinais de toxicidade, cálcio sérico, magnésio (especialmente em neonatos que estejam recebendo diuréticos e anfotericina B, ambos os quais predispõem à toxicidade da digoxina).
Níveis terapêuticos: 0,8 a 2 ng/mL. Os neonatos podem ter níveis falsamente elevados de digoxina em decorrência de substâncias maternas semelhantes à digoxina.
Contra-indicações: Bloqueio atrioventricular, estenose subaórtica hipertrófica idiopática, arritmias ventriculares, fibrilação/*flutter* atrial com freqüências ventriculares lentas ou pericardite constritiva.
Interações medicamentosas: Amiodarona, eritromicina, colestiramina, indometacina, espironolactona, quinidina, verapamil e metoclopramida.
Reações adversas: Vômitos persistentes, intolerância alimentar, diarréia e letargia, encurtamento do intervalo QT_c, infradesnivelamento do segmento ST, diminuição da amplitude da onda T, bradicardia, prolongamento do intervalo PR, bradicardia sinusal ou bloqueio S-A, extra-sístoles atriais ou nodais, arritmias ventriculares. Toxicidade aumentada por hipocalemia. Tratar a intoxicação por digoxina ameaçadora à vida com Digoxin Immune Fab.

DOBUTAMINA

Classificação: Agente agonista adrenérgico, simpaticomimético.
Indicações: Tratamento da hipoperfusão, hipotensão, manejo a curto prazo da descompensação cardíaca.
Posologia/Administração: 5 a 25 µg/kg/minuto como infusão intravenosa contínua por meio de bomba infusora. Começar com dose baixa e titular até obter a pressão arterial média desejada. Acesso *venoso* central é preferível. **Não administrar através de CAU.** Concentração máxima de 90 mg/100 mL = 900 µg/mL em SF ou soro glicosado.
Precauções: Deve-se corrigir a hipovolemia antes do uso. Infiltração causa alterações inflamatórias locais. Extravasamento pode causar necrose da pele. Usar fentolamina para tratar o extravasamento.
Contra-indicações: Estenose subaórtica hipertrófica idiopática.
Reações adversas: Hipotensão se neonato hipovolêmico, arritmias, taquicardia (com altas doses) vasodilatação cutânea, hipertensão e dispnéia.
Monitoração: Freqüência cardíaca e PA continuamente.

DOPAMINA

Classificação: Agente agonista adrenérgico, simpaticomimético.
Indicações: Tratamento da hipotensão.
Posologia/Administração: 2,5 a 25 µg/kg/minuto como infusão intravenosa contínua por meio de bomba infusora. Quando a dose de 20 a 25 µg/kg/minuto for alcançada, deve-se considerar o acréscimo de um segundo agente pressórico. Benefícios clínicos foram observados em doses de até 40 µg/kg/minuto. Começar com dose baixa e titular até obter a pressão arterial média desejada. Acesso *venoso* central é preferível. **Não administrar através de CAU.** Concentração máxima de 90 mg/100 mL = 900 µg/mL em SF ou soro glicosado.

Precauções: Deve-se corrigir a hipovolemia antes do uso. Extravasamento pode causar necrose tecidual. Tratar o extravasamento de dopamina com fentolamina.
Contra-indicações: Feocromocitoma, taquiarritmias ou hipovolemia pode aumentar a pressão arterial pulmonar. Usar com cautela em neonatos com hipertensão pulmonar.
Reações adversas: Arritmias, taquicardia, vasoconstrição, hipotensão, complexo QRS alargado, bradicardia, hipertensão, diurese excessiva e azotemia, supressão reversível da secreção de prolactina e tireotropina.
Parâmetros de monitoração: Freqüência cardíaca e PA continuamente, débito urinário, perfusão periférica.

ENALAPRILAT

Classificação: Inibidor da enzima conversora de angiotensina, anti-hipertensivo.
Indicações: Hipertensão, ICC.
Posologia/Administração:
Hipertensão neonatal: Enalaprilat: 5 a 10 μg/kg/dose (0,005–0,01 mg/kg/dose), por via intravenosa a cada 8 a 24 horas.
ICC: Maleato de enalaprilat: dose inicial: 0,1 mg/kg/dia por via oral a cada 24 horas; pode ser fornecida independentemente do horário das refeições; aumentar a dose de acordo com a resposta, a cada 3 a 4 dias, até no máximo 0,43 mg/kg/dia. Suspensão oral preparada por diluição de um comprimido de 2,5 mg macerado em 12,5 mL de água estéril, gerando uma concentração final de 0,2 mg/mL (200 μg/mL). Utilizar imediatamente e descartar o restante.
Precauções: Disfunção renal.
Monitoração: PA, função renal, eletrólitos séricos. Omitir a dose se pressão arterial média < 30 e freqüência cardíaca < 100.
Reações adversas: Episódios transitórios ou prolongados de hipotensão, oligúria, insuficiência renal não-oligúrica leve, hipotensão em neonatos hipovolêmicos e hipercalemia em neonatos que estejam recebendo suplementos de potássio e/ou diuréticos poupadores de potássio.

ENOXAPARINA

Classificação: Heparina de baixo peso molecular, anticoagulante.
Indicação: Profilaxia e tratamento dos distúrbios tromboembólicos.
Posologia/Administração: Profilaxia: 0,75 mg/kg/dose por via subcutânea 12/12 horas. Tratamento: 1,5 mg/kg/dose por via subcutânea 12/12 horas.
Considerações clínicas: Ajustar a dose a fim de manter o nível de antifator Xa entre 0,5 e 1 U/mL. A atividade máxima de antifator Xa é obtida 4 horas após a dose (ver o Quadro A.11).

QUADRO A.11 Parâmetros de Monitoração

Antifator Xa	Ajuste da dose	Hora de repetir o nível de antifator Xa
< 0,35 unidade/mL	↑ Dose em 25%	4 h após a próxima dose
0,35–0,49 unidade/mL	↑ Dose em 10%	4 h após a próxima dose
0,5–1 unidade/mL	Manter a dose	No dia seguinte, então 1 semana depois (4 h após a dose). Ajustar a dose se houver ganho de peso
1,1–1,5 unidade/mL	↓ Dose em 20%	Antes da próxima dose
1,6–2 unidades/mL	Omitir a dose por 3 h, então ↓ dose em 30%	Antes da próxima dose, então 4 h após a dose
> 2 unidades/mL	Omitir todas as doses até que o antifator Xa seja 0,5 unidade/mL; então, ↓ dose em 40%	Antes da próxima dose e 12/12 h até que o antifator Xa < 0,5 unidade/mL

↑ = aumento; ↓ = redução.

Apenas para administração SC. A fim de minorar equimoses, não administrar por via intramuscular ou intravenosa; não esfregar o local de injeção.

Precauções: Reduzir a dose em 30% se houver disfunção renal intensa.
Contra-indicações: Evitar em recém-nascidos que necessitam de punção lombar para reduzir o risco de hematoma extradural/medular.
Efeitos adversos: Febre, edema, hemorragia, trombocitopenia, dor/eritema no local de injeção.

EPINEFRINA

Classificação: Agente adrenérgico.
Indicações: Parada cardíaca, hipotensão refratária, broncoespasmo.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.12)

QUADRO A.12

Indicação	Dose	Comentários
Bradicardia e hipotensão graves	**Injeção IV:** 0,1 a 0,3 mL/kg da concentração **1:10.000** (igual a 0,01–0,03 mg/kg ou 10–30 μg/kg) **Tubo endotraqueal:** 0,3 a 1 mL/kg da concentração **1:10.000** (igual a 0,03–0,1 mg/kg ou 30–100 μg/kg)	Pode-se repetir 2–3 vezes a intervalos de 3–5 min se a freqüência cardíaca permanecer abaixo de 60 batimentos/min
IV contínua	Começar com 0,1 μg/kg/min. Ajustar a dose à resposta desejada, até no máximo 1 μg/kg/min	Usar a concentração **1:1.000** para preparar a infusão IV contínua. Concentração IV máxima = 1 mg/50 mL

IV = via intravenosa.

Monitoração: Monitoração contínua da freqüência cardíaca e PA.
Interações medicamentosas: Incompatível com soluções alcalinas (bicarbonato de sódio).
Precauções: Observar as diferenças de concentração para as doses de epinefrina na administração de emergência e infusão intravenosa contínua. Doses altas de epinefrina contendo conservante exigem cautela na seleção das preparações de epinefrina. Utilizar sempre uma concentração de 1:10.000 (0,1 mg/mL) em doses individuais, doses no tubo endotraqueal e administração de emergência (IV e endotraqueal). Utilizar a concentração de 1:1.000 na preparação das infusões contínuas. A correção de acidose antes da administração de catecolaminas aumenta sua eficácia.
Contra-indicações: Hipertireoidismo, hipertensão e diabetes.
Reações adversas: Arritmias ventriculares, taquicardia, palidez e tremor, hipertensão grave com possível hemorragia intraventricular, isquemia miocárdica, hipocalemia e redução do fluxo sanguíneo renal e esplâncnico. Infiltração intravenosa pode causar isquemia e necrose teciduais (considerar tratamento com fentolamina).

EPINEFRINA RACÊMICA

Classificação: Agonista adrenérgico.
Indicações: Tratamento de estridor pós-extubação.
Posologia/Administração: 0,25 a 0,5 mL da solução de **epinefrina racêmica** a 2,25%, diluída em 3 mL de SF. Fornecida por nebulização a cada 2 horas, se necessário.
Considerações clínicas: Observar estreitamente para edema de rebote nas vias respiratórias. Monitorar estreitamente a freqüência cardíaca (omitir a droga se freqüência cardíaca > 180 batimentos/minuto) e PA durante administração.
Reações adversas: Taquiarritmias, hipocalemia.

ERITROMICINA

Classificação: Antibiótico macrolídeo.
Indicações: Tratamento de infecções causadas por clamídia, micoplasma e ureaplasma; tratamento e profilaxia de *Bordetella pertussis* e oftalmia neonatal; também utilizada como agente pró-cinético.

Posologia/Administração: (ver o Quadro A.13)

QUADRO A.13

Indicação	Posologia	Comentário
Infecções sistêmicas	Estolato de eritromicina (Ilosone): 10 mg/kg/dose VO 8/8 h. Etilsuccinato de eritromicina (ESS, EryPed): 10 mg/kg/dose VO 6/6 h	Administrar com alimento para aumentar a absorção de etilsuccinato de eritromicina e reduzir possível desconforto GI
Infecções sistêmicas graves ou via oral indisponível	5–10 mg/kg/dose IV 6/6 h. (Diluir para 1–5 mg/mL e infundir > 1 h)	Usar apenas as apresentações de eritromicina IV livres de conservante
Oftalmia neonatal	Profilaxia: fita de 0,5–1 cm de pomada a 0,5% em cada saco conjuntival × 1	Administrar ao nascimento
Conjuntivite por clamídia	Fita de 0,5–1 cm de pomada a 0,5% em cada saco conjuntival 6/6 h × 7 dias	Tratamento VO é preferível à terapia tópica para erradicação do estado de portador nasofaríngeo Tratar a mãe e seu parceiro sexual
Agente pró-cinético	**Inicial:** 3 mg/kg IV > 60 min, seguido por 20 mg/kg/dia VO em 3–4 doses divididas 30 min antes das refeições	
Ureaplasma urealyticum	5–10 mg/kg/dose VO ou IV 6/6 h e tratar por 10–14 dias	

GI = gastrintestinal; IV = via intravenosa; VO = via oral.

Precauções: Não fornecer por via intramuscular (causa dor e necrose). Ocorre icterícia colestática com o estolato de eritromicina. Hepatotoxicidade pode ocorrer se houver disfunção hepática preexistente.
Contra-indicações: Disfunção hepática preexistente.
Interações medicamentosas: Elevação dos níveis sanguíneos de carbamazepina, digoxina, ciclosporina, warfarina, metilprednisolona e teofilina.
Interações com exames: Catecolaminas urinárias falso-positivas.
Monitoração: PFH, hemogramas completo (eosinofilia).
Reações adversas: Anafilaxia, exantema, estomatite, candidíase, hepatotoxicidade, ototoxicidade (eritromicina em altas doses), colestase intra-hepática e vômitos.

ESPIRONOLACTONA

Classificação: Diurético poupador de potássio.
Indicações: Diurético leve com efeitos poupadores de potássio. Usado juntamente com diuréticos tiazídicos no tratamento de ICC, hipertensão, edema e DBP quando diurese prolongada é desejável.
Posologia/Administração: 1 a 3 mg/kg/dia por via oral dividido 12/12 h.
Tratamento da DBP: Clorotiazida, 20 mg/kg/dose por via oral 12/12 h durante 8 semanas, mais espironolactona, 1,5 mg/kg/dose por via oral 12/12 h durante 8 semanas.
Considerações clínicas: Não oferece benefício adicional quando incluída como parte do esquema de tratamento da DBP.
Contra-indicações: Insuficiência renal, anúria, hipercalemia.
Monitoração: Potássio sérico e urinário.
Interações medicamentosas: Pode potencializar agentes bloqueadores ganglionares e outros agentes anti-hipertensivos.
Reações adversas: Hipercalemia, vômitos, diarréia, acidose metabólica hiperclorêmica, desidratação, hiponatremia.

FAMOTIDINA

Classificação: Bloqueador de H-2.
Indicações: Manejo a curto prazo e tratamento da úlcera duodenal, úlcera gástrica, doença por refluxo gastresofágico (DRGE), controle do pH gástrico em pacientes criticamente enfermos (a exemplo da ranitidina, a famotidina não interfere significativamente nos citocromos P-450, desse modo reduzindo seu potencial de interações medicamentosas). A famotidina tem pouco efeito antiandrogênico.
Posologia/Administração:
IV: 0,5 mg/kg/dose, a cada 24 h. Administrar a dose IV durante $>$ 10 minutos por meio de bomba infusora.
VO: 0,5 mg/kg/dose, a cada 24 h. Precauções: Usar com cautela e modificar a dose em pacientes com disfunção renal. Evitar apresentações injetáveis que contenham álcool benzílico.
Monitoração: pH gástrico, uréia, creatinina, débito urinário, bilirrubina, PFH e hemograma completo.
Reações adversas: Boca seca, constipação, trombocitopenia, agranulocitose, neutropenia e enzimas hepáticas elevadas. O uso de bloqueio de H-2 em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer (MBPN) esteve associado a risco mais alto de enterocolite necrosante.

FENITOÍNA

Classificação: Anticonvulsivante.
Indicações: Tratamento de crises epilépticas que são refratárias ao fenobarbital.
Posologia/Administração:
Dose de ataque: 15 a 20 mg/kg em infusão intravenosa por meio de bomba infusora durante $>$ 30 minutos. Diluir para 5 mg/mL em SF. Utilizar filtro em linha de 0,22 μm. Começar a infusão imediatamente após a preparação. Verificar se há precipitação. **Evitar utilizar em cateteres centrais em virtude do risco de precipitação. Se for necessário utilizar um cateter central, lavar o cateter com 1 a 3 mL de SF antes e depois da administração devido à incompatibilidade com heparina.**
Dose de manutenção: 4 a 8 mg/kg/dia como infusão intravenosa durante $>$ 30 minutos por meio de bomba infusora. As doses de manutenção geralmente são iniciadas 12 horas após a dose de ataque. Evitar a via intramuscular em razão da absorção errática, dor na injeção e precipitação da droga no local de injeção.
Precauções: Administração intravenosa rápida resultou em hipotensão, colapso cardiovascular e depressão do SNC. Pode causar irritação, inflamação, necrose e esfacelamento locais com ou sem sinais de infiltração.
Contra-indicações: Bloqueio atrioventricular, bradicardia sinusal.
Reações adversas: Reação de hipersensibilidade, arritmias, hipotensão, hiperglicemia, colapso cardiovascular, lesão hepática, discrasias sanguíneas; extravasamento pode causar necrose tecidual. Tratar com hialuronidase ao redor da periferia do local afetado.
Monitoração: Freqüência e ritmo cardíacos, hipotensão durante a infusão.
Parâmetros de monitoração: Medir nível mínimo 48 horas após a dose de ataque intravenosa. Concentração sérica terapêutica: 8 a 15 μg/mL.

FENOBARBITAL

Classificação: Anticonvulsivante, sedativo, hipnótico.
Indicações: Droga de escolha para controlar corticosteróides neonatais. Manejo de abstinência, hiperbilirrubinemia direta, colestase.
Posologia/Administração:
Crises epilépticas: Dose de ataque: 20 mg/kg/dose, administrar a dose de ataque intravenosa durante $>$ 15 minutos ($<$ 1 mg/kg/minuto) por meio de bomba infusora. Administrar doses adicionais de 5 mg/kg a cada 5 minutos até a cessação das crises ou uma dose total de 40 mg/kg. Utilizar a via intravenosa se possível em virtude da absorção intramuscular pouco confiável. Terapia de manutenção: 3 a 5 mg/kg/dia por via intravenosa/intramuscular/oral. Começar a terapia de manutenção 24 horas após a dose de ataque. Doses parenterais são preferíveis para recém-nascidos gravemente enfermos.
Colestase: 4 a 5 mg/kg/dia, por via intravenosa/intramuscular/oral por 4 a 5 dias.
Síndrome de abstinência neonatal: Administrar a dose de ataque, então titular com base no escore NAS. Dose de ataque: 15 a 20 mg/kg/dose. Acompanhar estreitamente os níveis subaracnóideos após a estabilização dos sintomas de abstinência por 24 a 48 horas, reduzir a dose em 10 a 20%/dia (ver o Quadro A.14).

QUADRO A-14

Escore de abstinência neonatal	Posologia
8–10	6 mg/kg/dia dividido 8/8 h
11–13	8 mg/kg/dia dividido 8/8 h
14–16	10 mg/kg/dia dividido 8/8 h
> 17	12 mg/kg/dia dividido 8/8 h

Considerações clínicas:
Hiperbilirrubinemia direta: Mais eficaz em neonatos a termo.
Síndrome de abstinência neonatal: Evitar seu uso em neonatos com sintomas GI.
Avisos: Interrupção abrupta em recém-nascidos com crises epilépticas pode precipitar estado de mal epiléptico.
Precauções: Disfunção hepática ou renal.
Monitoração: Concentração sérica terapêutica: 15 a 40 μg/mL. Medir os níveis mínimos logo antes da próxima dose. Monitorar a função respiratória.
Interações medicamentosas: Benzodiazepínicos, primidona, warfarina, corticosteróides e doxiciclina. Concentrações séricas aumentadas com uso concomitante de fenitoína ou valproato.
Reações adversas: Depressão respiratória (com concentrações séricas > 60 μg/mL), hipotensão, colapso circulatório, excitação paradoxal, anemia megaloblástica, hepatite e dermatite exfoliativa. Sedação descrita em concentrações séricas > 40 μg/mL.

FENTANIL, CITRATO DE

Classificação: Analgésico narcótico.
Indicações: Analgesia, sedação, anestesia.
Posologia/Administração:
Sedação/analgesia: Via intravenosa: 1 a 5 μg/kg/dose a cada 2 a 4 horas durante > 10 minutos por meio de bomba infusora. Concentração máxima para infusão intravenosa contínua de 10 μg/mL em SF ou soro glicosado.
Bolo: 1 a 2 μg/kg; então, 1 a 5 μg/kg/h, titular de acordo com a necessidade.
Bolo intravenoso: Misturar 1 mL de fentanil, 100 μg/2 mL, em 9 mL de SF, mistura = 5 μg/mL de fentanil.
Anestesia: 5 a 50 μg/kg/dose.
Precauções: Fornecer dose em bolo intravenoso durante > 10 min por meio de bomba infusora para evitar apnéia e redução induzida por fentanil da complacência pulmonar total e da parede torácica.
Contra-indicações: Hipertensão intracraniana, depressão respiratória grave, disfunção hepática ou renal grave.
Reações adversas: Depressão do SNC e da respiração, rigidez dos músculos torácicos/esqueléticos, vômitos, constipação, vasodilatação periférica, miose, espasmos do trato biliar ou urinário e liberação de hormônio antidiurético; a tolerância desenvolve-se em associação a infusões intravenosas contínuas por > 5 dias.
Monitoração: Freqüência respiratória (FR), freqüência cardíaca, PA, estado abdominal, rigidez muscular. Aderência às membranas da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) pode exigir aumento da dose.

FENTOLAMINA, MESILATO DE

Classificação: Antídoto para extravasamento, vasodilatador, agente bloqueador α-adrenérgico.
Indicação: Tratamento local de necrose cutânea causada por extravasamento de agentes vasoconstritores (p. ex., dopamina, dobutamina, epinefrina, norepinefrina e fenilefrina).
Posologia/Administração: 0,1 mg/kg, não exceder total de 2,5 mg. Utilizando agulha calibre 25 a 30, injetar 0,2 mL da solução (preparada por diluição de 2,5–5 mg em 10 mL de SF livre de conservantes) por via subcutânea em cinco locais distintos ao redor da borda de infiltração; trocar a agulha após cada entrada na pele. Repetir se necessário. Resultados melhores se utilizados dentro de 12 horas após a ocorrência de extravasamento.
Considerações clínicas: Pode-se usar pomada de nitroglicerina tópica a 2% se houver tumefação significativa do membro.
Contra-indicações: Disfunção renal.
Precauções: Gastrite ou úlcera péptica.
Monitoração: Avaliar a área afetada quanto a reversão da isquemia. Monitorar estreitamente a PA e freqüência/ritmo cardíacos.

Reações adversas: Hipotensão, taquicardia, arritmias, congestão nasal, vômitos, diarréia, exacerbação de úlcera péptica.

FERRO, SULFATO FERROSO

Classificação: Suplemento mineral oral.
Indicações: Profilaxia da anemia por deficiência de ferro em recém-nascidos pré-termo.
Posologia/Administração: 2 a 4 mg de ferro elementar/kg/dia por via oral diariamente. As gotas de sulfato ferroso contêm 25 mg de ferro elementar/mL. Os suplementos de ferro estão disponíveis em diferentes concentrações. Ao prescrever, especificar a quantidade exata em mg para evitar doses excessivas ou insuficientes. A suplementação de ferro pode aumentar a hemólise se não houver reposição adequada de vitamina E. Começar a terapia com ferro no máximo aos 2 meses de idade.
Considerações clínicas: A absorção é variável.
Contra-indicações: Doença ulcerosa péptica, colite ulcerativa, enterite, hemocromatose e anemia hemolítica.
Interações medicamentosas: Redução da absorção de ferro e tetraciclina quando fornecidos juntos. Os antiácidos e o cloranfenicol diminuem a absorção de ferro.
Monitoração: Hemoglobina e contagem de reticulócitos durante o tratamento. Observar as fezes (pode escurecer as fezes e causar um resultado falso-positivo na pesquisa de sangue oculto) e monitorar constipação.
Reações adversas: Constipação, diarréia e irritação GI.
***Overdose*:** Nível sérico de ferro > 300 μg/dL geralmente requer tratamento devido à toxicidade grave; irritação GI aguda, erosão da mucosa GI, hematêmese, letargia, acidose, disfunções hepática e renal, colapso circulatório, coma e morte. O antídoto é o quelante deferoxamina. Lavagem gástrica com bicarbonato de sódio a 1 a 5% ou solução de fosfato de sódio previne absorção adicional de ferro.

FLUCONAZOL

Classificação: Agente antifúngico sistêmico.
Indicações: Tratamento das infecções fúngicas sistêmicas, meningite fúngica e micoses superficiais intensas. Alternativa à anfotericina B em pacientes com disfunção renal preexistente, ou quando há necessidade de tratamento concomitante com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. Recentemente, utilizado como profilaxia contra infecções fúngicas invasivas em neonatos de MBPN.
Posologia/Administração: A dose diária de fluconazol é a mesma para administração oral e IV. Ver intervalo das doses no Quadro A.15.

QUADRO A.15

Idade pós-menstrual	Idade pós-natal	Intervalo entre as doses
≤ 29 semanas	0–14 dias	72 h
	> 14 dias	48 h
30–36 semanas	0–14 dias	48 h
	> 14 dias	24 h
37–44 semanas	0–7 dias	48 h
	> 7 dias	24 h
> 45	Todas as idades	24 h

Infecções sistêmicas, incluindo meningite: Dose de ataque de 12 mg/kg, então 6 mg/kg/dose em infusão IV por bomba infusora durante > 60 minutos, ou VO.
Candidíase oral: 6 mg/kg no 1.º dia, então 3 mg/kg/dose a cada 24 h VO.
Profilaxia: 3 mg/kg/dose uma vez ao dia 3 vezes por semana nas primeiras 2 semanas, então dia sim, dia não por um total de 4 a 6 semanas (duração mais longa para neonatos com peso ao nascer < 1.000 g).
Administrar dose IV por meio de bomba infusora durante 60 minutos.
Considerações clínicas: Bem absorvido por via oral. Boa penetração no líquido cefalorraquidiano após administração por vias intravenosa e oral.

Precauções: Ajustar a dose se houver disfunção renal.
Interações medicamentosas: Warfarina, fenitoína, rifampicina. Possível interferência no metabolismo da cafeína e teofilina.
Interações com alimentos: Os alimentos reduzem a taxa mas não o grau de absorção.
Monitoração: Função renal e PFH.
Reações adversas: Vômitos, diarréia, distúrbios cutâneos exfoliativos e elevação reversível da aspartato-aminotransferase (AST), alanina-aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina.

FOSFENITOÍNA

Classificação: Anticonvulsivante.
Indicações: Tratamento do estado de mal epiléptico generalizado refratário ao fenobarbital. Para administração parenteral (intravenosa ou intramuscular) a curto prazo (< 5 dias) quando outros meios de administração de fenitoína estão indisponíveis, impróprios ou menos vantajosos.
Posologia/Administração: EF: equivalente de fenitoína. 1 mg EF de fosfenitoína = 1 mg de fenitoína = 1,5 mg de fosfenitoína.
Dose de ataque: 15 a 20 mg EF/kg por via intramuscular ou intravenosa. Infundir a dose de ataque durante > 10 minutos por meio de bomba infusora.
Dose de manutenção: 4 a 8 mg EF/kg por via intramuscular ou intravenosa, em infusão lenta a cada 24 horas. Começar a dose de manutenção 24 horas após a dose de ataque. Modificar a dose em recém-nascidos com disfunção hepática ou renal. Concentração máxima para administração intravenosa ou intramuscular de 25 mg EF/mL. Lavar o cateter intravenoso com SF antes/depois da dose.
Precauções: Para evitar erros de medicação, sempre prescrever e dispensar a fosfenitoína em mg de EF. Considerar a quantidade de fosfato fornecida como fosfenitoína nos neonatos que necessitam de restrição de fosfato. Cada 1 mg EF de fosfenitoína fornece 0,0037 mmol de fosfato. Usar com cautela em neonatos com hiperbilirrubinemia. A fosfenitoína e bilirrubina competem com a fenitoína e a deslocam dos sítios de ligação às proteínas plasmáticas, o que resulta em elevação da concentração sérica de fenitoína livre. Usar com cautela na hipotensão e disfunção miocárdicas.
Contra-indicações: Bloqueio atrioventricular, bradicardia sinusal.
Reações adversas: Hipotensão, vasodilatação, taquicardia, bradicardia, febre, hiperglicemia, neutropenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica, osteomalacia.
Considerações da monitoração: Monitorar a PA e ECG durante as doses de ataque intravenosas.
Parâmetros de monitoração: Níveis terapêuticos: 10 a 20 mg/L de fenitoína total **ou** 1 a 2 mg/L de fenitoína livre.
Diretrizes para medição dos níveis: Medir o nível de fenitoína 2 horas após o fim da infusão intravenosa ou 4 horas após a dose intramuscular. Medir o primeiro nível 48 horas após a dose de ataque.

FUROSEMIDA

Classificação: Diurético de alça.
Indicações: Tratamento do edema pulmonar. Promoção de diurese e da função pulmonar quando há necessidade de um efeito diurético maior do que o produzido pela clorotiazida (Diuril).
Posologia/Administração:
Intravenosa: 1 mg/kg/dose.
Oral: 2 mg/kg/dose. Para uso a longo prazo, considerar a terapia em dias alternados ou a intervalos maiores (a cada 48–72 h) a fim de prevenir toxicidade. Fornecer com alimento para reduzir irritação GI. Fornecer o produto livre de álcool e açúcar a neonatos. A forma intravenosa pode ser utilizada por via oral.
Monitoração: Acompanhar as alterações diárias no peso, débito urinário, fosfato sérico e eletrólitos séricos. Monitorar estreitamente os níveis de potássio em neonatos em uso de digoxina.
Precauções: Usar com cautela se houver doença hepática ou renal.
Reações adversas: Desequilíbrio hidroeletrolítico, hipocalemia, hipocalcemia/hipercalciúria, alcalose hipoclorêmica, nefrocalcinose (associada à terapia a longo prazo), ototoxicidade em potencial (especialmente se terapia concomitante com aminoglicosídio), azotemia pré-renal, hiperuricemia, agranulocitose, anemia, trombocitopenia, nefrite intersticial, pancreatite e colelitíase (na DBP ou ICC e nutrição parenteral total prolongada e terapia com furosemida).

GANCICLOVIR

Classificação: Agente antiviral.
Indicações: Tratamento ou profilaxia das infecções por citomegalovírus (CMV).
Posologia/Administração: Para infecção por CMV congênita, 10 a 15 mg/kg/dia dividido 12/12 h por 3 a 6 semanas; infundir durante > 1 hora por meio de bomba infusora. A concentração máxima para infusão não deve exceder 10 mg/mL em soro glicosado ou SF. **Administrar através de cateter central a fim de minorar o risco de flebite.** Se um cateter central não estiver disponível, pode-se administrar por via periférica a uma concentração máxima de 2 mg/mL. Não administrar por via intramuscular ou subcutânea para evitar irritação tecidual intensa, devida ao seu pH alto.
Considerações clínicas: Tratar o ganciclovir como uma droga **citotóxica. Evitar qualquer contato** com a pele e mucosas. Usar avental protetor impérvio, luvas de procedimento sem látex e máscara. A preparação do equipo intravenoso não deve permitir a liberação de qualquer quantidade da droga no ambiente.
Contra-indicações: Neonatos com neutropenia, com contagem absoluta de neutrófilos < 500 ou trombocitopenia, com contagem plaquetária < 25.000. Considerar o tratamento com G-CSF (Neupogen) em pacientes neutropênicos. Ajustar a dose se houver disfunção renal. Evitar desidratação durante o tratamento.
Reações adversas: Neutropenia, trombocitopenia, anemia. A trombocitopenia geralmente é reversível e responde a redução da dose. Inflamação no local de acesso intravenoso. Aumento das PFH e da uréia/creatinina séricas, redução da dose se a função renal piorar.
Considerações da monitoração: Obter hemograma diário com contagens diferencial e plaquetária. Obter uréia e creatinina séricas semanalmente. Ao primeiro sinal de disfunção renal significativa, deve-se ajustar a dose de ganciclovir reduzindo a quantidade de mg/dose ou ampliando o intervalo entre as doses.

GENTAMICINA, SULFATO DE

Classificação: Antibiótico aminoglicosídio.
Indicações: Ativo contra bactérias aeróbicas Gram-negativas, alguma atividade contra *Staphylococcus* coagulase-positivo, ineficaz contra anaeróbios e *Streptococcus*.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.16)

QUADRO A.16

Idade	Posologia IV
Idade pós-menstrual < 35 semanas	3 mg/kg/dose 24/24 h
Idade pós-menstrual ≥ 35 semanas	4 mg/kg/dose 24/24 h

IV = via intravenosa.

Administrar infusão intravenosa por meio de bomba infusora durante > 30 minutos. Via intravenosa preferível porque a absorção intramuscular é variável.
Precauções: Modificar a dose em pacientes com disfunção renal.
Interações medicamentosas: A indometacina reduz a depuração de gentamicina e prolonga sua meia-vida. Observa-se maior bloqueio neuromuscular quando aminoglicosídios são utilizados com agentes bloqueadores neuromusculares (p. ex., pancurônio). O risco de ototoxicidade e/ou nefrotoxicidade induzidas por aminoglicosídio é mais alto durante administração concomitante com diuréticos de alça (p. ex., furosemida, bumetanida) ou vancomicina. As penicilinas, cefalosporinas e anfotericina B diminuem a concentração sérica máxima de gentamicina se ela for fornecida < 1 hora antes/depois desses agentes. Fraqueza neuromuscular ou insuficiência respiratória pode ocorrer em recém-nascidos com hipermagnesemia.
Reações adversas: Ototoxicidade vestibular e auditiva (associada a níveis mínimos elevados) e toxicidade renal (ocorre no túbulo proximal, associada a níveis mínimos elevados, em geral reversível). Tratar extravasamento com hialuronidase na periferia da área afetada.
Considerações da monitoração: Avaliar a função renal.

Diretrizes para medição dos níveis: Coletar amostra para níveis mínimos dentro de 30 minutos antes da próxima dose. Coletar amostra para níveis máximos 30 minutos após o fim de uma infusão de 30 minutos ou 1 hora após uma injeção intramuscular.
Parâmetros de monitoração: Para todos os recém-nascidos, **medir os níveis sanguíneos antes e depois da terceira dose.**
Nível mínimo: Abaixo de 1,5 µg/mL.
Nível máximo: 6 a 15 µg/mL.
Ajuste da dose: Para níveis mínimos entre 1,5 e 2 µg/mL, obter outro nível mínimo na próxima dose. Se o nível mínimo for $>$ 2 µg/mL, aumentar o intervalo em 12 horas. Se o nível máximo for $<$ 6 µg/mL, aumentar a dose em 20 a 25% a fim de alcançar nível máximo de 6 a 15. Se o nível máximo for $>$ 15 µg/mL, reduzir a dose em 20 a 25% a fim de alcançar nível máximo de 6 a 15.

γ-GLOBULINA

Classificação: Imunoglobulina.
Indicações: Trombocitopenia aloimune e hemólise imune causando hiperbilirrubinemia.
Posologia/Administração: 0,5 a 1 g/kg por via intravenosa por 1 a 2 doses, fornecidas durante $>$ 2 a 3 horas. Concentração habitual para administração intravenosa de 5 a 10% (50–100 mg/mL). Concentração máxima para infusão de 12% (a concentração a 12% deve ser fornecida através de cateter central).
Precauções: Adiar imunizações com vacinas de vírus vivo até 3 a 11 meses após a administração intravenosa de imunoglobulina.
Monitoração: Monitoração contínua da freqüência cardíaca e PA durante a administração.
Reações adversas: Hipoglicemia, taquicardia e hipotensão transitórias (resolvidas com a interrupção da infusão). Dor à palpação, eritema e induração no local de injeção e manifestações alérgicas. Reações de hipersensibilidade raras relatadas com administração intravenosa rápida.

GLUCAGON

Classificação: Agente anti-hipoglicemiante.
Indicações: Tratamento da hipoglicemia nos casos de deficiência de glucagon documentada.
Posologia/Administração: 25 a 300 µg/kg/dose (0,025–0,3 mg/kg/dose) como injeção intravenosa/intramuscular/SC a cada 20 minutos SOS.
Dose máxima: 1 mg.
Infusão intravenosa contínua: Administrar em soro glicosado a 10%, a partir de 0,5 mg/kg/dia. Acrescentar hidrocortisona se não houver resposta dentro de 4 horas. Aumentos adicionais da dose $>$ 2 mg/dia provavelmente serão ineficazes. Após obtenção do efeito, reduzir lentamente durante no mínimo 24 horas. Compatível com soluções glicosadas.
Contra-indicações: Não deve ser empregado em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional.
Precauções: Não retardar o início da infusão de glicose à espera do efeito do glucagon. Ter cautela em neonatos com história de insulinoma ou feocromocitoma. Incompatível com soluções eletrolíticas.
Monitoração: Glicemia.
Reações adversas: Vômitos, taquicardia, hipertensão e desconforto GI.

HEPARINA SÓDICA

Classificação: Anticoagulante.
Indicações: Lavagem de cateteres para fechamento com heparina e manutenção da perviedade de cateteres centrais de luz única e dupla.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.17)

QUADRO A.17

Indicação	Posologia	Comentário
Fechamento com heparina de cateteres IV periféricos e centrais	1–2 mL da solução 10 U/mL a cada 4–6 h e SOS	A fim de manter o cateter pérvio
Infusão contínua por cateter venoso e/ou arterial central	Acrescentar a heparina até a concentração final de 0,5–1 U/mL	A fim de manter o cateter pérvio

IV = via intravenosa; SOS = quando necessário.

Contra-indicações: Contagem plaquetária < 50.000/mm^3, suspeita de hemorragia intracraniana, sangramento GI, choque, hipotensão grave e sangramento incontrolado.
Precauções: Os fatores de risco para hemorragia incluem injeções intramusculares, coleta de sangue venoso e arterial e doença ulcerosa péptica. Usar heparina livre de conservantes em neonatos. Para evitar heparinização sistêmica em neonatos pequenos, utilizar concentrações de lavagem com heparina mais diluídas (0,5 U/mL).
Monitoração: Acompanhar as contagens plaquetárias a cada 2 ou 3 dias. Pesquisar sinais de sangramento e trombose.
Interações medicamentosas: Agentes trombolíticos e nitroglicerina intravenosa.
Reações adversas: Trombocitopenia induzida por heparina relatada em alguns recém-nascidos expostos à heparina. Outras reações adversas incluem hemorragia, febre, urticária, vômitos, elevação da PFH, osteoporose e alopecia.
Antídoto: Sulfato de protamina (1 mg/100 U de heparina fornecida nas últimas 4 horas).

HIALURONIDASE

Classificação: Antídoto para extravasamento.
Indicações: Prevenção de lesão tecidual por extravasamento intravenoso de soluções hiperosmolares ou extremamente alcalinas.
Posologia/Administração: SC ou intradérmica: diluir para 150 U/mL em SF. Fornecer cinco injeções de 0,2 mL distintas na borda em expansão do infiltrado. Utilizar um agulha calibre 25 ou 27, e trocá-la após cada injeção. Elevar o membro. Não aplicar calor nem administrar por via intravenosa. Os melhores resultados são obtidos quando a droga é fornecida dentro de 1 hora após o extravasamento. Pode repetir se necessário.
Considerações clínicas: Alguns agentes para os quais a hialuronidase é eficaz abrangem aminofilina, anfotericina, cálcio, diazepam, eritromicina, gentamicina, meticilina, nafcilina, oxacilina, fenitoína, cloreto de potássio, bicarbonato de sódio, trometamina, vancomicina, nutrição parenteral total e soluções intravenosas concentradas.
Avisos: A hialuronidase não é eficaz nem indicada para o tratamento de extravasamento de agentes vasoconstritores (a fentolamina é o agente preferível para o tratamento de extravasamento de agentes vasoconstritores).

HIDRALAZINA

Classificação: Anti-hipertensivo, vasodilatador.
Indicações: Redução da PA na hipertensão neonatal. Redução da pós-carga na ICC.
Posologia/Administração:
Dose inicial: 0,1 a 0,5 mg/kg/dose por via intravenosa a cada 6 a 8 horas. Aumentar gradualmente até no máximo 2 mg/kg/dose IV 6/6 h, se necessário para controle da PA. Concentração habitual para administração intravenosa de 1 mg/mL. Concentração máxima para administração intravenosa de 20 mg/mL.
Dose oral: 0,25 a 1 mg/kg/dose a cada 6 a 8 horas. Administrar com alimento para aumentar a absorção.
Dose máxima: 7 mg/kg/dia. Dobrar a dose ao mudar da via intravenosa para a oral porque a hidralazina sofre absorção de apenas 50%.
Precauções: Usar com cautela se houver doença renal ou cardíaca grave.
Considerações clínicas: Pode causar taquicardia reflexa. Terapia concomitante com β-bloqueador é recomendada para reduzir a magnitude da taquicardia reflexa e aumentar o efeito anti-hipertensivo. O efeito máximo ocorre em 3 a 4 dias. Taquifilaxia descrita com tratamento crônico.
Interações medicamentosas: Uso concomitante com outros anti-hipertensivos permite reduzir a dose necessária de hidralazina para < 0,15 mg/kg/dose.

lonitoração: Monitoração diária da freqüência cardíaca, PA, débito urinário e peso. Pesquisar sangue oculto em odas as fezes, e obter hemograma completo pelo menos duas vezes por semana.
leações adversas: Taquicardia, vômitos, diarréia, hipotensão ortostática, edema, irritação e sangramento GI e granulocitose.

HIDRATO DE CLORAL

lassificação: Sedativo, hipnótico.
ndicações: Sedativo/hipnótico.
osologia/Administração: 25 a 50 mg/kg/dose por via oral (VO) ou retal (VR) a cada 6 a 8 horas SOS.
ose máxima: 50 mg/kg/dose. Para reduzir a irritação gástrica, diluir com alimento ou administrar após as refeições.
recauções: Supositórios retais não são recomendados em virtude das características de liberação não confiáveis. er cautela na administração concomitante com furosemida e anticoagulantes.
onsiderações clínicas: Não possui propriedades analgésicas. Pode ocorrer excitação em vez de sedação em eonatos com dor. Avaliar o nível de sedação. Acúmulo do metabólito tóxico (tricloroetanol) e hiperbilirrubinemia ireta ocorrem com doses repetidas.
ontra-indicações: Disfunção hepática ou renal.
leações adversas: Excitação paradoxal, intolerância GI, manifestações alérgicas, leucopenia, eosinofilia, vasodilatação, depressão cardiopulmonar (especialmente quando co-administrado com barbitúricos e opiáceos), arritmias ardíacas.

HIDROCORTISONA

lassificação: Corticosteróide supra-renal.
ndicações: Choque hipovolêmico resistente a agentes vasopressóricos; tratamento da insuficiência de cortisol.
osologia/Administração: A dose inicial pode ser fornecida como injeção lenta durante > 3 a 5 minutos. Administrar doses subseqüentes durante > 30 minutos por meio de bomba infusora (ver o Quadro A.18).

QUADRO A.18

Dia	Dose/freqüência
1.º Dia Dose inicial	1 mg/kg/dose IV 8/8 h × 3 doses
2.º Dia Fornecer 12 horas depois	0,5 mg/kg/dose IV 12/12 h × 2 doses
3.º Dia Fornecer 12 horas depois	0,25 mg/kg/dose IV 12/12 h × 2 doses
4.º Dia Fornecer 24 horas depois	0,125 mg/kg/dose IV × 1 dose

IV = via intravenosa.

e a PA melhorar e outros agentes pressóricos tiverem sido suspensos, pode-se suspendê-la após 4 horas. Concentração final para infusão de 1 mg/mL em soro glicosado ou fisiológico. Concentração máxima ara infusão de 10 mg/mL. Utilizar a apresentação succinato sódico de hidrocortisona isenta de conservantes nas oses intravenosas.
recauções: Pode ocorrer insuficiência supra-renal aguda com a interrupção abrupta após terapia prolongada ou urante períodos de estresse.
eações adversas: Hipertensão, edema, cataratas, úlcera péptica, imunossupressão, hipocalemia, hiperglicemia, ermatite, síndrome de Cushing e atrofia cutânea.

IBUPROFENO

lassificação: Inibidor não-seletivo da enzima ciclooxigenase. Inibidor da síntese de prostaglandinas. Agente aninflamatório não-esteróide.
ndicações: Fechamento farmacológico do canal arterial.

Posologia/Administração:
Dose inicial: 10 mg/kg IV × 1, então 5 mg/kg IV 24 e 48 horas após a dose inicial.
Precauções: Evitar uso concomitante com esteróides para reduzir a incidência de sangramento GI. Usar com cautela em pacientes com disfunção renal ou hepática, desidratação, ICC, hipertensão, história de hemorragia digestiva ou naqueles em uso de anticoagulantes.
Monitoração: Uréia e creatinina séricas, hemograma completo, perda oculta de sangue, enzimas hepáticas; ecocardiograma, sopro cardíaco.
Reações adversas: Edema, úlcera péptica, sangramento GI, perfuração GI, neutropenia, anemia, agranulocitose, inibição da agregação plaquetária, insuficiência renal aguda.

INDOMETACINA

Classificação: Agente cardiovascular.
Indicações: Alternativa farmacológica ao fechamento cirúrgico da PCA.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.19)

QUADRO A.19

Idade na primeira dose	Primeira dose (mg/kg/dose IV)	Segunda dose (mg/kg/dose IV)	Terceira dose (mg/kg/dose IV)
< 48 h	0,2	0,1	0,1
2–7 dias	0,2	0,2	0,2
> 7 dias	0,2	0,25	0,25

IV = via intravenosa.

Apenas doses intravenosas — doses orais não são recomendadas. Fornecer por meio de bomba infusora durante > 30 minutos, três doses/ciclo, com máximo habitual de dois ciclos, ministradas a intervalos de 12 a 24 horas. Alguns neonatos precisam de ciclo mais longo (0,2 mg/kg a cada 24 horas por 5–7 dias).
Considerações clínicas: Suspender a alimentação enteral até 12 horas após a última dose de indometacina.
Contra-indicações: Disfunção renal (uréia > 60 mg/dL, débito urinário < 0,6 mL/kg/h nas últimas 8 horas e creatinina > 0,8 mg/dL), sangramento ativo, doença ulcerosa, ECN ou teste de sangue nas fezes > 3+, contagem plaquetária < 60.000/mm³ e defeitos da coagulação.
Precauções: Usar com cautela em recém-nascidos com disfunção cardíaca e hipertensão. Como a indometacina reduz os fluxos sanguíneos renal e GI, suspender a alimentação enteral durante o tratamento. Relatou-se redução do fluxo cerebral com infusões intravenosas de duração < 5 minutos.
Monitoração: Débito urinário (manter > 0,6 mL/kg/hora), eletrólitos séricos, uréia e creatinina séricas e contagem plaquetária. Avaliar estreitamente a pressão de pulso, estado cardiopulmonar e sopro de PCA para evidências de sucesso/fracasso do tratamento. Pesquisar sangue oculto em todas as fezes e testar os aspirados gástricos para detectar sangramento GI. Observar se há sangramento prolongados em locais de punção.
Interações medicamentosas: Administração concomitante com digoxina e/ou aminoglicosídios resulta em concentrações plasmáticas mais altas desses respectivos agentes.
Reações adversas: Redução da agregação plaquetária, úlcera, intolerância GI, anemia hemolítica, supressão da medula óssea, agranulocitose, trombocitopenia, perfuração ileal, oligúria transitória, desequilíbrio eletrolítico. hipertensão, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia indireta e hepatite.

INSULINA REGULAR

Classificação: Hormônio pancreático, agente hipoglicemiante.
Indicações: Hiperglicemia, hipercalemia.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.20)

QUADRO A.20

Indicação	Posologia	Administração	Comentário
Bolo	0,05–0,1 U/kg a cada 4–6 h SOS	Fornecer como bolo IV	Monitorar a glicemia a cada 30 min
Infusão IV contínua	0,05–0,2 U/kg/h	Se a glicemia permanecer > 180 mg/dL, ajustar em incrementos de 0,01 U/kg/h Se ocorrer hipoglicemia, suspender a infusão de insulina e fornecer SG10 a 2 mL/kg (0,2 g/kg)	Antes de começar a infusão, lavar o equipo IV com pelo menos 25 mL da solução para saturar os sítios de ligação no plástico. Titular para manter a euglicemia
Hipercalemia	Administrar primeiro gluconato de cálcio, 50 mg/kg/dose IV, então bicarbonato de sódio, 1 mEq/kg/dose IV O gluconato de cálcio *não é compatível* com $NaHCO_3$ Lavar o equipo IV entre as infusões	Em seguida, fornecer glicose, 300–600 mg/kg/dose + insulina regular, 0,2 U/kg/dose IV	Pode-se repetir a dose em 30 a 60 minutos ou começar a infusão de glicose em 0,25 g/kg/h com insulina regular, 0,1 U/kg/h

IV = via intravenosa; SOS = quando necessário.

Para bolo intravenoso e infusão intravenosa, utilizar insulina regular humana. Misturar 15 unidades de insulina regular em 150 mL de SF ou soro glicosado a 5% (SG5) = 10 U/100 mL ou 0,1 U/mL. Concentração máxima recomendada de 1 U/mL.

Monitoração: Medir a glicemia a cada 30 minutos a 1 hora após o início da infusão e após alterações na taxa de infusão. Acompanhar esses parâmetros a cada 2 a 4 horas após alcançar um estado euglicêmico estável.

Considerações clínicas: Reduzir a perda de insulina devida à adsorção ao equipo de plástico lavando o equipo com no mínimo 25 mL da solução de insulina antes de começar a infusão.

Precauções: Apenas a insulina regular pode ser administrada por via intravenosa.

Reações adversas: Hiperglicemia de rebote, urticária, anafilaxia; pode induzir hipoglicemia rapidamente. A resistência à insulina pode desenvolver-se com uso prolongado e exigir aumento da dose.

LEVOTIROXINA SÓDICA

Classificação: Hormônio tireóideo.

Indicações: Reposição ou terapia suplementar do hipotireoidismo.

Posologia/Administração: A fim de evitar diferenças na biodisponibilidade, utilizar a mesma marca de hormônio tireóideo (100 μg de levotiroxina = 65 μg de tireóide USP).

Dose oral inicial: 10 a 15 μg/kg/dia a cada 24 horas; ajustar em incrementos de 12,5 μg a cada 2 semanas até que a T_4 seja 10 a 15 μg/dL e o hormônio estimulante da tireóide (TSH) seja < 15 mU/L.

Dose de manutenção: Recém-nascido a termo, 37,5 a 50 μg/dia. Administrar a dose oral com estômago vazio.

Dose intravenosa inicial: 5 a 10 μg/kg/dia, a cada 24 horas, aumentar a cada 2 semanas em 5 a 10 μg. Ao trocar da via oral para intravenosa, a dose intravenosa deve ser 80% da dose oral/dia. Utilizar apenas SF para reconstituir as preparações intravenosas. Usar imediatamente após a mistura. Não acrescentar a nenhuma outra solução. A concentração habitual para infusão é 20 a 40 μg/mL. Concentração máxima para infusão de 100 μg/mL. Administrar como injeção lenta. Também pode ser fornecida por via intramuscular.

Considerações clínicas: Via oral é preferível: utilizar a via intravenosa quando a via oral estiver indisponível ou na presença de estupor/coma mixedematoso.

Contra-indicações: Tireotoxicose e insuficiência supra-renal não corrigida.

Precauções: Utilizar com cautela em neonatos que estejam recebendo anticoagulantes. Em recém-nascidos com cardiopatia, começar com um quarto da dose de manutenção habitual e aumentar uma vez por semana. Não utilizar a forma intravenosa por via oral porque ela cristaliza-se quando exposta a ácido. **Não administrar ferro ou zinco dentro de 4 horas da dose de levotiroxina.**

Monitoração: Ajustar a dose com base no estado clínico e em T_4 e TSH séricos. Os níveis séricos de T_4 e TSH devem ser medidos a cada 1 a 2 meses, ou 2 a 3 semanas após qualquer mudança na dose. Obter os níveis séricos de T_4, índice de T_4 livre e TSH. O tratamento adequado deve suprimir os valores de TSH para 15 mU/mL dentro de 3 a 4 meses após o início do tratamento. Pesquisar sinais de hipotireoidismo: letargia, recusa alimentar, constipação, cianose intermitente e icterícia neonatal prolongada. Também avaliar estreitamente os sinais de tireotoxicose: hiper-reatividade, taquicardia, taquipnéia, febre, exoftalmia e bócio. Avaliar periodicamente o crescimento e o desenvolvimento da idade óssea.
Reações adversas: Hipertireoidismo, exantema, perda ponderal, diarréia, taquicardia, arritmias cardíacas, tremores, febre e queda de cabelos. Tratamento excessivo prolongado pode induzir craniossinostose prematura e aceleração da idade óssea.

LINEZOLIDA

Classificação: Antibiótico, oxazolidinona.
Indicações: Tratamento de bacteremia causada por *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (VREF) suscetível.
Posologia/Administração: 10 mg/kg/dose IV/VO 8/8 h. Neonatos pré-termo < 7 dias: 10 mg/kg/dose IV/VO 12/12 h. Infundir a dose IV durante > 60 minutos.
Precauções: Tem havido relatos de desenvolvimento de resistência à linezolida durante seu uso clínico por cepas de *E. faecium* resistente à vancomicina e *Staphylococcus aureus* (resistente à meticilina).
Monitoração: Hemograma completo; contagem plaquetária e hemoglobina, particularmente em pacientes sob risco aumentado de sangramento, pacientes com trombocitopenia ou mielossupressão preexistente, ou em uso de medicamentos que reduzem a contagem ou função plaquetária ou produzem supressão da medula óssea, e em pacientes internados que necessitam de > 2 semanas de tratamento; freqüência e consistência de evacuações diárias para avaliar diarréia.
Reações adversas: Elevação de ALT; diarréia; trombocitopenia, anemia.

LORAZEPAM

Classificação: Benzodiazepínico, anticonvulsivante, hipnótico sedativo.
Indicações: Estado de mal epiléptico refratário ao tratamento convencional.
Posologia/Administração:
Dose inicial: 0,05 a 0,1 mg/kg/dose, por via intravenosa durante > 5 minutos; repetir, se necessário, em 10 a 15 minutos.
Dose máxima: 4 mg/dose.
Dose de manutenção: 0,05 mg/kg/dose por via intravenosa/intramuscular/oral/retal, a cada 6 a 24 horas, de acordo com a resposta. Reduzir a dose se houver disfunção hepática ou renal. A apresentação intravenosa pode ser fornecida por via oral. Pode-se administrar com alimento para reduzir o desconforto GI.
Contra-indicações: Depressão do SNC preexistente ou hipotensão grave.
Aviso: Movimentos estereotipados foram observados em recém-nascidos pré-termo.
Precauções: Algumas preparações contêm álcool benzílico a 2% e em altas doses podem ser perigosas para neonatos. Diluir antes do uso intravenoso com igual volume de SF ou água estéril (a fim de minorar o conteúdo de álcool benzílico). Usar com cautela em neonatos com disfunção renal ou hepática ou miastenia grave.
Monitoração: Função respiratória durante e após a administração.
Reações adversas: Depressão do SNC, bradicardia, colapso circulatório, depressão respiratória, instabilidade da PA e sintomas GI. Suspender o tratamento se ocorrer síncope e estimulação paradoxal do SNC.

METADONA

Classificação: Narcótico, analgésico.
Indicações: Tratamento de abstinência neonatal a opiáceos.
Posologia/Administração:
Dose inicial: 0,05 a 0,2 mg/kg/dose, via oral ou injeção intravenosa lenta, a cada 12 a 24 horas. Ajustar a dose segundo o escore de abstinência neonatal (NAS). Reduzir a dose em 10 a 20%/semana durante um período de 4 a 6 semanas.
Considerações clínicas: A redução é difícil devido à sua longa meia-vida de eliminação. Considerar agentes alternativos. Reservar seu uso apenas a recém-nascidos de mães tratadas com metadona.

Monitoração: Funções respiratória e cardíaca.
Interações medicamentosas: Metabolismo da metadona acelerado por rifampicina e fenitoína; isso pode precipitar sintomas de abstinência.
Reações adversas: Depressão respiratória, íleo paralítico, retardo do esvaziamento gástrico.

METOCLOPRAMIDA

Classificação: Antiemético, agente pró-cinético.
Indicações: Promoção de esvaziamento gástrico e motilidade GI.
Posologia/Administração: Dismotilidade GI: 0,4 a 0,8 mg/kg/dia dividido 6/6 h por via intravenosa/oral; administrar por via oral 30 minutos antes das refeições. Apresentação oral disponível como 0,1 mg/mL e 1 mg/mL. Administrar por via intravenosa durante > 30 minutos por meio de bomba infusora. Concentração máxima para infusão intravenosa de 5 mg/mL (concentração habitual: 1 mg/mL) em SF ou soro glicosado. A forma intravenosa pode ser fornecida por via oral.
Contra-indicações: Obstrução GI, feocromocitoma, história de distúrbio epiléptico.
Monitoração: Medir resíduo gástrico.
Reações adversas: Sonolência, inquietude, agitação, diarréia, metemoglobinemia e sintomas extrapiramidais (geralmente ocorrem após administração intravenosa de doses altas e dentro de 24 a 48 horas do início do tratamento; respondem rapidamente ao Benadryl e remitem dentro de 24 horas após a interrupção da metoclopramida).
***Overdose*:** Associada a doses acima de 1 mg/kg/dia, caracterizada por sonolência, ataxia, reações extrapiramidais, crises epilépticas e metemoglobinemia (tratar com azul de metileno).

MIDAZOLAM

Classificação: Benzodiazepínico, hipnótico sedativo, anticonvulsivante.
Indicações: Sedação.
Posologia/Administração: 0,05 a 0,15 mg/kg/dose a cada 2 a 4 horas, quando necessário. Infundir durante > 15 minutos por meio de bomba infusora. Concentração final para infusão de 0,5 mg/mL em SF ou soro glicosado.
Contra-indicações: Depressão do SNC preexistente ou choque.
Precauções: ICC e disfunção renal. Algumas apresentações contêm álcool benzílico a 1% (minorar a exposição do recém-nascido diluindo a concentração de 5 mg/mL para 0,5 mg/mL).
Monitoração: FR, freqüência cardíaca, PA.
Interações medicamentosas: Depressores do SNC, agentes anestésicos, cimetidina e teofilina. Reduzir a dose de midazolam em 25% durante administração concomitante prolongada de narcótico.
Reações adversas: Sedação, depressão respiratória, apnéia, parada cardíaca, hipotensão, bradicardia e crises epilépticas (após administração rápida em bolo e em neonatos com distúrbios subjacentes do SNC). Encefalopatia relatada em diversos recém-nascidos sedados por 4 a 11 dias com midazolam e fentanil.

MILRINONA

Classificação: Inibidor de fosfodiesterase.
Indicações: Agente inotrópico eficaz, indicado no tratamento intravenoso a curto prazo da ICC. Em neonatos com função miocárdica reduzida, a milrinona eleva o débito cardíaco e reduz a pressão em cunha capilar pulmonar e a resistência vascular. Aumenta a contratilidade miocárdica e melhora a função diastólica ao promover o relaxamento diastólico do ventrículo esquerdo.
Posologia/Administração: A milrinona é administrada com uma dose de ataque seguida por infusão contínua.
Dose de ataque: 50 μg/kg administrada por meio de bomba infusora durante > 20 minutos. **(Em geral não se fornecem doses de ataque a recém-nascidos.)**
Dose de manutenção: 0,25 a 0,5 μg/kg/minuto. Ajustar a dose ao efeito.
Taxa de infusão máxima: 1 μg/kg/minuto. A concentração habitual para infusão é 100 μg/mL. O máximo é 250 μg/mL em SF ou soro glicosado. Acesso central é preferível. **Não administrar através de CAU.**
Parâmetros de monitoração: ECG, PA, hemograma completo, eletrólitos. Expansores do volume podem ser necessários para neutralizar o efeito vasodilatador e a redução em potencial das pressões de enchimento.
Efeitos adversos: Trombocitopenia, arritmias, hipotensão.

MORFINA, SULFATO DE

Classificação: Opiáceo, analgésico narcótico.
Indicação: Analgesia, sedação, tratamento de abstinência de opiáceos.
Posologia/Administração: (ver os Quadros A.21, A.22)

QUADRO A.21

Para escore NAS	Dose oral inicial
8–10	0,32 mg (0,8 mL)/kg/dia dividido 4/4 h
11–13	0,48 mg (1,2 mL)/kg/dia dividido 4/4 h
14–16	0,64 mg (1,6 mL)/kg/dia dividido 4/4 h
> 17	0,8 mg (2 mL)/kg/dia dividido 4/4 h

NAS = escore de abstinência neonatal.

QUADRO A.22

Para escore NAS	Dose oral de manutenção
> 8 × 3 escores sucessivos	↑ dose em 0,16 mg (0,4 mL)/kg/dia dividido 4/4 h até dose máxima
< 8 × 3 escores sucessivos	Redução de 10% da dose diária máxima. Se o neonato sofreu desmame excessivamente rápido, retornar à última dose eficaz

NAS = escore de abstinência neonatal; ↑ aumento.

Analgesia/sedação: 0,05 mg/kg/dose por via intravenosa/intramuscular/subcutânea a cada 4 a 8 horas, quando necessário, para dor. Administrar bolo durante > 5 minutos por meio de bomba infusora.
Infusão intravenosa contínua: 0,01 a 0,02 mg/kg/hora. Utilizar apenas a apresentação livre de conservantes.
Concentração para administração: 0,1–1 mg/mL em SF ou soro glicosado. **Tratamento da abstinência de opiáceos (utilizar apenas a concentração de 0,4 mg/mL de morfina livre de conservantes).** Se o escore NAS estiver baixo demais, verificar se o recém-nascido não está embotado em decorrência de *overdose*. Suspender quando a dose for < 25% da dose máxima. A administração de solução de morfina oral com alimento pode aumentar a biodisponibilidade.
Precauções: O fentanil é preferível à morfina em neonatos com instabilidade cardiovascular e hemodinâmica. A morfina causa liberação de histamina, levando a aumento da capacitância venosa e supressão do tônus adrenérgico. Hipotensão e rigidez da parede torácica podem ocorrer com administração intravenosa rápida. Pode sobrevir tolerância após uso prolongado (> 96 horas).
Contra-indicações: Hipertensão intracraniana. Usar com cautela se houver disfunção hepática ou renal ou ECN.
Reações adversas: Hipotensão, depressão respiratória, constipação e retenção urinária. A naloxona deve estar disponível para reverter os efeitos adversos.
Monitoração: Monitorar a FR, a freqüência cardíaca e a PA estreitamente; observar distensão abdominal e perda do borborigmo; monitorar o balanço hídrico para avaliar retenção urinária.

NAFCILINA

Classificação: Penicilina semi-sintética antiestafilocócica resistente à penicilinase.
Indicações: Ativa principalmente contra *Staphylococcus*. Reservar para as infecções por *S. aureus* resistente à penicilina.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.23)

QUADRO A.23

Idade	Peso	Posologia IV
≤ 7 dias	< 2 kg	25 mg/kg/dose 12/12 h
≤ 7 dias	≥ 2 kg	25 mg/kg/dose 8/8 h
> 7 dias	< 1.200 g	25 mg/kg/dose 12/12 h
> 7 dias	1.200–2.000 g	25 mg/kg/dose 8/8 h
> 7 dias	> 2.000 g	25 mg/kg/dose 6/6 h

IV = via intravenosa.

Via intravenosa: Concentração final de 100 mg/mL infundida durante > 30 minutos por meio de bomba infusora (ver o Quadro A.20).
Precauções: Aumentar o intervalo entre as doses se houver disfunção hepática. A via oral não é recomendada devido à baixa absorção. Evitar administração intramuscular, se possível.
Monitoração: Hemograma completo, uréia, creatinina e PFH. Observar hematúria e proteinúria.
Considerações clínicas: Melhor penetração no líquido cefalorraquidiano do que a meticilina. Reduzir a dose em 33 a 50% em neonatos com disfunção renal/hepática combinada.
Interações medicamentosas: Redução do pico de concentração de aminoglicosídio quando administrado simultaneamente com a nafcilina.
Reações adversas: Hipersensibilidade com agranulocitose, granulocitopenia e nefrotoxicidade (eosinofilia pode preceder a lesão renal). Tratar extravasamento com hialuronidase.

NALOXONA

Classificação: Antagonista de narcóticos.
Indicações: Usada durante ressuscitamento neonatal para depressão do SNC induzida por narcótico.
Posologia/Administração: Bolo de 0,1 mg/kg por via intravenosa/endotraqueal/intramuscular/subcutânea. Pode-se repetir a cada 3 a 5 minutos se não houver resposta. Múltiplas doses podem ser necessárias em virtude de sua curta duração de ação. Via intravenosa ou por tubo endotraqueal é preferível; a via intramuscular ou SC pode retardar o início de ação.
Contra-indicações: Usar com cautela em neonatos com cardiopatia crônica, doença pulmonar ou coronariopatia. Não administrar a recém-nascidos de mães dependentes de narcóticos, pois poderia precipitar crises epilépticas.
Reações adversas: Produz síndrome de abstinência de narcótico em recém-nascidos com dependência crônica. Reversão abrupta pode resultar em vômitos, sudorese, taquicardia, hipertensão e tremores.
Monitoração: Freqüência cardíaca, freqüência respiratória, PA.

NISTATINA

Classificação: Agente antifúngico inabsorvível.
Indicações: Tratamento de infecções fúngicas cutâneas, cutaneomucosas e orofaríngeas causadas por espécies de *Candida* suscetíveis.
Posologia/Administração:
Oral: Recém-nascido pré-termo: 0,5 mL (50.000 U) 6/6 h. Recém-nascido a termo: 1 mL (100.000 U) 6/6 h. Aplicar a suspensão com *swab* em cada canto da boca 6/6 h após as refeições.
Terapia tópica: Aplicar a pomada ou creme à área afetada 6/6 h. Continuar a terapia oral e a aplicação tópica por 3 dias após a resolução da infecção fúngica. As mães nutrizes devem receber tratamento tópico concomitante.
Considerações clínicas: A terapia de combinação das infecções perineais por *Candida* com nistatina oral e tópica é possível devido à baixa absorção da nistatina no trato GI e porque este serve de reservatório para fungos causadores da infecção perineal. Eliminar os fatores que contribuem para o crescimento fúngico (fraldas molhadas e oclusivas e uso de bicos contaminados).
Reações adversas: Irritação, dermatite de contato, diarréia e vômitos.

NOREPINEFRINA

Classificação: Agente agonista adrenérgico, agonista α-adrenérgico, simpaticomimético.
Indicações: Tratamento do choque persistente após reposição adequada de volume hídrico; hipotensão grave; choque cardiogênico.
Posologia/Administração:
Inicial: 0,05 a 0,1 μg/kg/minuto, titular até o efeito desejado; dose máxima: 1 a 2 μg/kg/minuto. **Acesso venoso central é preferível. Não administrar através de CAU.**
Precauções: Depleção de sangue/volume deve ser corrigida, se possível, antes da terapia com norepinefrina; extravasamento pode causar necrose tecidual grave; não fornecer a pacientes com trombose vascular periférica ou mesentérica porque a isquemia pode aumentar e a área de infarto expandir-se; usar com cautela em pacientes com doença vascular oclusiva.
Monitoração: PA, freqüência cardíaca, débito urinário, perfusão periférica.
Reações adversas: Arritmias cardíacas, bradicardia, taquicardia, hipertensão, palidez; isquemia de órgãos (devida a vasoconstrição das artérias renais e mesentéricas), necrose isquêmica e esfacelamento de tecidos superficiais após extravasamento.

OCTREOTIDA

Classificação: Agente anti-secretor, análogo da somatostatina.
Indicações: Tratamento farmacológico de hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da lactância (nesidioblastose), tratamento adjuvante de quilotórax congênito e pós-operatório.
Posologia/Administração: Hipoglicemia hiperinsulinêmica: inicialmente 2 a 10 μg/kg/dia, dividido 12/12 h; aumentar a dose de acordo com a resposta do paciente por meio de intervalos mais freqüentes (a cada 6–8 h) ou doses mais altas.
Dose máxima: 10 μg/kg/dose 6/6 h.
Quilotórax: 1 a 7 μg/kg/hora em infusão contínua; titular a dose ao efeito (redução da produção de quilo).
Precauções: Tolerância à glicose; usar com cautela em pacientes com disfunção renal. Supressão de hormônio do crescimento com tratamento prolongado.
Monitoração: Colelitíase, glicemia, provas de função tireóidea, equilíbrio hidroeletrolítico, gordura fecal.
Reações adversas: Hipoglicemia, hiperglicemia, galactorréia, hipotireoidismo, rubor, edema, hipertensão, palpitações, ICC, bradicardia, arritmias, anormalidades da condução, diarréia, constipação, mal-absorção de lipídios.

OMEPRAZOL

Classificação: Inibidor da bomba de prótons; inibidor da secreção de ácido gástrico, agente GI, tratamento de úlcera gástrica ou duodenal.
Indicações: Tratamento a curto prazo (< 8 semanas) de esofagite por refluxo documentada ou úlcera duodenal refratária ao tratamento convencional.
Posologia/Administração: 0,5 a 1,5 mg/kg/dose por via oral, através de sonda nasogástrica ou sonda de jejunostomia diariamente por 4 a 8 semanas. Dose eficaz máxima = 3,5 mg/kg/dia dividido 12/12 h.
Precauções: Elevações discretas das transaminases foram relatadas em crianças que receberam omeprazol por longos períodos de tempo. Usar com cautela em neonatos com alcalose respiratória devido ao alto conteúdo de bicarbonato de sódio na suspensão oral; evitar uso em neonatos com restrição de sódio.
Contra-indicações: Hipersensibilidade ao omeprazol ou a qualquer componente.
Reações adversas: Taquicardia, bradicardia, palpitações, alteração dos padrões de sono, disestesia hemifacial, febre, irritabilidade, pele seca, exantema, hipoglicemia, diarréia, vômitos, constipação, alteração da cor das fezes, intolerância alimentar em decorrência de anorexia, cólon irritável, polaciúria, agranulocitose, pancitopenia, trombocitopenia, anorexia, leucocitose, hepatite, elevação das PFH, icterícia, hematúria, piúria, proteinúria, glicosúria, tosse e epistaxe. O uso de bloqueadores de H-2 em neonatos de MBPN esteve associado a risco mais alto de ECN; o omeprazol não foi estudado.
Monitoração: Verificar melhora sintomática dentro de 3 dias. Edema, hipertensão, ganho ponderal, alcalose metabólica. Considerar monitoração do pH esofágico para avaliar a eficácia (pH > 4). AST/ALT se o tratamento prolongar-se > 8 semanas.

PALIVIZUMAB

Classificação: Anticorpos monoclonais humanizados contra o vírus sincicial respiratório (RSV).
Indicações: Profilaxia do RSV em lactentes de alto risco; lactentes < 6 meses com história de prematuridade (idade gestacional < 32 semanas) ou < 24 meses com doença pulmonar crônica (DPC).
Posologia/Administração: 15 mg/kg/dose por via intramuscular, uma vez a cada 30 dias por até cinco doses durante a estação de RSV (no hemisfério norte, outubro/novembro a março/abril).
Precauções: História de hipersensibilidade relacionada com o uso de outras preparações de imunoglobulinas, hemoderivados ou outros medicamentos. A eficácia não foi demonstrada no tratamento da infecção por RSV estabelecida. Fornecer com cautela a pacientes com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação. Não é recomendado para crianças com cardiopatia congênita cianótica.
Efeitos adversos: Vômitos, diarréia, exantema, rinite e eritema e induração moderada no local de injeção.

PANCURÔNIO, BROMETO DE

Classificação: Agente bloqueador neuromuscular não-despolarizante.
Indicações: Relaxamento dos músculos esqueléticos, aumento da complacência pulmonar durante ventilação mecânica, facilitação da intubação endotraqueal.
Posologia/Administração: 0,05 a 0,1 mg/kg/dose por via intravenosa (pode ser administrada não diluída por injeção intravenosa lenta) a cada 1 a 4 horas, quando necessário.
Precauções: Disfunção pulmonar, hepática ou renal preexistente. Em neonatos com miastenia grave, baixas doses de pancurônio podem ter efeitos profundos (pode ser necessário reduzir a dose).
Monitoração: Monitoração contínua da função cardíaca, PA e ventilação assistida. Como a consciência permanece intacta, fornecer sedação e analgesia concomitantes, se necessário. Aplicar lubrificante oftálmico.
Fatores que influenciam a duração do bloqueio neuromuscular: (ver o Quadro A.24)

QUADRO A.24

Potencialização	Antagonismo
Acidose, hipotermia, doença neuromuscular, doença hepática, insuficiência renal, doença cardiovascular, aminoglicosídios, succinilcolina, hipermagnesemia e hipocalemia ou drogas depletoras de potássio (p. ex., anfotericina B, corticosteróides), diuréticos, clindamicina	Piridostigmina, neostigmina ou edrofônio juntamente com atropina, alcalose, epinefrina, teofilina, hipercalemia

Reações adversas: Taquicardia, hipertensão, hipotensão, salivação excessiva, exantemas, broncoespasmo.
Antídoto: Neostigmina, 0,025 mg/kg por via intravenosa (com atropina, 0,02 mg/kg).

PARACETAMOL

Classificação: Analgésico; antipirético. Indicação: analgesia.
Posologia/Administração: Idade pós-menstrual (IPM) de 32 semanas: 10 a 15 mg/kg/dose 12/12 h VO/VR SOS; IPM > 32 semanas: 10 a 15 mg/kg/dose 8/8 h VO/VR SOS. A termo: 10 a 15 mg/kg/dose 6/6 h VO/VR SOS.
Precauções: Supositórios retais associados a liberação errática.
Contra-indicações: Deficiência de G6PD.
Monitoração: Hemograma completo, provas de função hepática (PFH).
Reações adversas: Discrasias sanguíneas (trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia e neutropenia). As reações adversas estão associadas a doses excessivas.
Efeitos agudos: Necrose hepática, azotemia transitória e necrose tubular renal.
Efeitos crônicos: Anemia, lesão renal e perturbações gastrintestinais (GI).

PENICILINA G, PREPARAÇÕES DE

Classificação: Antibiótico.
Indicações: Tratamento de meningite e bacteremia neonatais, infecções por estreptococos do grupo B e sífilis congênita.
Posologia/Administração: Por via intramuscular ou intravenosa (a via intravenosa é preferível para evitar fibrose e atrofia musculares). Apenas a penicilina G aquosa deve ser utilizada por via intravenosa. A concentração final para infusão intravenosa é de 50.000 U/mL, infundida durante > 30 minutos por meio de bomba infusora. Ao tratar bacteremia, utilizar dose de meningite até que esta seja excluída.
Infecções por estreptococos do grupo B:
Bacteremia: 200.000 U/kg/dia em doses divididas 6/6 h.
Meningite: 400.000 U/kg/dia em doses divididas 6/6 h.
Infecções por outros microrganismos: (ver o Quadro A.25)

QUADRO A.25

Idade pós-menstrual	Idade pós-natal	Freqüência
≤ 29 semanas	0–4 semanas	12/12 h
≤ 29 semanas	> 4 semanas	8/8 h
30–36 semanas	0–2 semanas	12/12 h
30–36 semanas	> 2 semanas	8/8 h
37–44 semanas	0–1 semana	8/8 h
> 45 semanas	Todas	6/6 h

Posologia: Bacteremia: 50.000 U/kg/dose; meningite: 100.000 U/kg/dose.
Monitoração: Potássio e sódio séricos para insuficiência renal e tratamento em altas doses. Uma vez por semana, hemograma completo, uréia e creatinina.
Precauções: Ajustar a dose na insuficiência renal. Utilizar apenas a penicilina G aquosa para administração intravenosa.
Interações medicamentosas: Redução do pico de concentração sérica de aminoglicosídios se administrados simultaneamente com penicilina G.
Interações com exames: Teste de Coombs direto positivo.
Reações adversas: Supressão da medula óssea, granulocitopenia, anafilaxia, anemia hemolítica, nefrite intersticial, reação de Jarisch-Herxheimer, alteração na flora intestinal (infecção secundária por *Candida*, diarréia), toxicidade do SNC.

RANITIDINA

Classificação: Antagonista de histamina-2.
Indicações: Úlceras duodenais e gástricas, refluxo gastresofágico e distúrbios hipersecretores.
Posologia/Administração: Dose oral: 6 mg/kg/dia por via oral, dividido em três a quatro doses.
Dose intravenosa: 0,5 mg/kg/dose por via intravenosa 6/6 h, infundida durante 30 minutos por meio de bomba infusora. A concentração habitual para infusão é de 1 mg/mL, misturada com soro glicosado ou SF. Concentração máxima para infusão intravenosa de 2,5 mg/mL.
Dose intravenosa contínua: 0,0625 mg/kg/hora. Titular a dose para manter pH gástrico > 4.
Considerações clínicas: Em virtude da ausência de possível toxicidade endócrina e interações medicamentosas, a ranitidina é preferível à cimetidina. A ranitidina eleva o pH gástrico eficazmente. Um pH gástrico elevado pode promover o desenvolvimento de colonização do estômago com bactérias ou fungos patogênicos.
Precauções: Usar com cautela em recém-nascidos com disfunção hepática e renal. A apresentação intravenosa contém fenol a 0,5%; não se relatou toxicidade a curto prazo. A solução oral do fabricante contém álcool a 7,5%.
Interações medicamentosas: Pode aumentar os níveis séricos de teofilina, warfarina e procainamida.
Monitoração: Monitorar o pH gástrico para avaliar a eficácia da ranitidina.
Reações adversas: Perturbação GI, sedação, trombocitopenia, hepatotoxicidade, vômitos, bradicardia ou taquicardia. O uso de bloqueio de H-2 em recém-nascidos de MBPN esteve associado a risco mais alto de ECN.

SURFACTANTES

Classificação: Agente surfactante natural, exógeno, derivado de animais.
Indicações: profilaxia: Recém-nascidos sob alto risco de SDR, definidos nos estudos clínicos como peso ao nascer < 1.250 g, e neonatos maiores com evidências de imaturidade pulmonar.
Terapia de resgate: Recém-nascidos com SDR moderada a grave, definidos nos estudos clínicos como necessidade de ventilação mecânica e concentração fracionada de oxigênio inspirado (Fio_2) acima de 40%. Tratamento de neonatos a termo com insuficiência respiratória devida a aspiração de mecônio, pneumonia ou hipertensão pulmonar persistente.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.26)

QUADRO A.26

Surfactante	Posologia	Comentários
Beractant (Survanta)	4 mL/kg/dose	Dividido em quatro alíquotas, com até três doses adicionais (total de quatro), administradas 6/6 h se necessário
Calfactant (Infasurf)	3 mL/kg/dose	Dividido em duas alíquotas, com até três doses adicionais, administradas 12/12 h se necessário
Poractant alfa (Curosurf)	Dose inicial = 2,5 mL/kg/dose Doses subseqüentes = 1,25 mL/kg/dose	Dividido em duas alíquotas, seguidas por até duas doses adicionais de 1,25 mL/kg/dose, administradas 12/12 h se necessário

Administrado por via intratraqueal por instilação em um cateter número 5 de orifício terminal inserido no tubo endotraqueal do recém-nascido, com a ponta do cateter projetando um pouco além da extremidade do tubo endotraqueal e acima da carina do bebê.
Terapia profilática: Por via intratraqueal tão logo possível após o nascimento.
Terapia de resgate: Por via intratraqueal imediatamente após o diagnóstico de SDR.
Considerações clínicas: Aspirar o tubo endotraqueal antes da administração. Retardar a aspiração após a administração o máximo possível (no mínimo 1 hora).
Monitoração: Avaliar a perviedade do tubo endotraqueal e corrigir a localização anatômica antes de administrar surfactante. Monitorar a saturação de oxigênio e a freqüência cardíaca continuamente durante a administração de doses. Após a administração de cada dose, monitorar a gasometria arterial para detectar e corrigir anormalidades da ventilação e oxigenação.
Precauções: Um videoteipe demonstrando o procedimento de administração de surfactante é oferecido pelos Ross Laboratories e Forest Laboratories, e deve ser assistido antes do uso de seus produtos.
Reações adversas: Bradicardia transitória, hipoxemia, palidez, vasoconstrição, hipotensão, obstrução do tubo endotraqueal, hipercapnia, apnéia e hipertensão podem ocorrer durante o processo de administração.

TEOFILINA

Classificação: Broncodilatador, estimulante respiratório.
Indicações: Apnéia.
Posologia/Administração:
Dose de ataque: 5 mg/kg/dose por via oral.
Dose de manutenção: 6 mg/kg/dia por via oral, dividido a cada 6 a 8 horas após a dose de ataque. Para uso intravenoso, ver Aminofilina.
Contra-indicações: Arritmias incontroladas, hipertireoidismo.
Considerações clínicas: Considerar a cafeína como o agente de primeira linha para a apnéia da prematuridade.
Precauções: Úlcera péptica, hipertensão e disfunção cardíaca. Algumas apresentações em elixir contêm álcool.
Interações medicamentosas: Aumentam a eliminação de teofilina: carbamazepina, isoproterenol, fenitoína, fenobarbital e rifampicina. Diminuem a eliminação de teofilina: eritromicina, quinolonas, bloqueadores de canais de cálcio, beta-bloqueadores não-seletivos e cimetidina.
Monitoração: Freqüência cardíaca, glicemia durante a dose de ataque, agitação, intolerância alimentar. Omitir a dose se a freqüência cardíaca estiver acima de 180 batimentos/minuto.

Faixas terapêuticas: Medir os níveis na quinta dose (ou antes da quinta dose se houver aumento do número/intensidade dos episódios de apnéia), então uma vez por semana, ou quando necessário, devido a aumento do número/intensidade dos episódios de apnéia. O nível sérico desejado na apnéia da prematuridade é 5 a 15 μg/mL. Administra-se 1 mg/kg para cada aumento desejado de 2 μg/mL no nível sérico de teofilina.
Reações adversas: Vômitos, taquicardia sinusal, hiperglicemia, diurese, desidratação, intolerância alimentar, irritabilidade do SNC, refluxo gastresofágico, crises epilépticas.
***Overdose*:** Taquicardia, vômitos, crises epilépticas, insuficiência circulatória, incapacidade de ganhar peso, hiperreflexia, encefalopatia.
Tratamento da intoxicação por teofilina: Carvão ativado, 1 g/kg da pasta através de sonda de gavagem a cada 2 a 4 horas. Preparações contendo sorbitol utilizadas no tratamento da intoxicação podem causar diarréia osmótica e devem ser evitadas.

URSODIOL

Classificação: Agente para dissolução de cálculos biliares.
Indicações: Facilita a excreção de bile em recém-nascidos com atresia biliar, aumenta o metabolismo hepático de ácidos graxos essenciais em neonatos com fibrose cística.
Posologia/Administração:
Atresia biliar: 10 mg/kg/dose por via oral 12/12 h.
Fibrose cística: 15 mg/kg/dose por via oral 12/12 h. Administrar com alimento. Deve ser refrigerado. Disponível como preparação farmacêutica manipulada na concentração de 10 mg/mL ou 20 mg/mL em suspensão oral.
Precauções: Obter níveis iniciais de ALT, AST, fosfatase alcalina, bilirrubina.
Contra-indicações: Usar com cautela em neonatos com doença hepática crônica.
Reações adversas: Hepatotoxicidade.

VANCOMICINA, CLORIDRATO DE

Classificação: Antibiótico.
Indicações: Droga de escolha para infecções sérias causadas por estafilococos resistentes à meticilina, pneumococos resistentes à penicilina e *Staphylococcus* coagulase-negativo. Utiliza-se a via oral para tratamento do *Clostridium difficile*.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.27)

QUADRO A.27

Idade pós-natal	Peso (kg)	Posologia (mg/kg/dose)
< 7 dias	< 1,2 kg	15 mg/kg IV 24/24 h
< 7 dias	1,2–2 kg	10 mg/kg IV 12/12 h
< 7 dias	> 2 kg	15 mg/kg IV 12/12 h
> 7 dias	< 1,2 kg	15 mg/kg IV 24/24 h
> 7 dias	1,2–2 kg	15 mg/kg IV 12/12 h
> 7 dias	> 2 kg	10 mg/kg IV 8/8 h

IV = via intravenosa.

Infusão intravenosa durante > 60 minutos por meio de bomba infusora. Concentração final para infusão de 5 mg/mL. Concentrações > 5 mg/mL, até o máximo de 10 mg/mL, devem ser administradas por via central. Misturar em SF ou soro glicosado.
Precauções: Usar com cautela em pacientes com disfunção renal ou que estejam recebendo outras drogas nefrotóxicas ou ototóxicas; é necessário modificar a dose em pacientes com disfunção renal.
Reações adversas: A síndrome do pescoço vermelho ou do homem vermelho (reação semelhante ao eritema polimorfo com prurido intenso; taquicardia; hipotensão; exantema envolvendo a face, pescoço, parte superior do tronco, dorso e parte superior dos braços) geralmente surge durante infusão rápida de vancomicina ou com doses > 15 a 20 mg/kg/hora e costuma remitir em 30 a 60 minutos. A ampliação do tempo de infusão em geral elimina o risco

em doses subseqüentes. Parada cardíaca, febre, calafrios, eosinofilia e neutropenia relatados após administração prolongada (> 3 semanas); flebite pode ser minorada por infusão lenta e maior diluição da droga. Se ocorrer extravasamento, considerar o uso de hialuronidase em torno da periferia da área afetada. Também se descreveram ototoxicidade, aumentada por tratamento com aminoglicosídio e associada a concentração sérica > 40 µg/mL prolongada, e nefrotoxicidade (incidência mais alta com concentrações mínimas > 10 µg/mL).

Monitoração: Avaliar a função renal. Concentrações séricas terapêuticas: mínimas, 5 a 15 µg/mL. Coletar amostra dentro de 30 minutos até logo antes da próxima dose. Os níveis máximos não são clinicamente significativos.

VITAMINA A INJETÁVEL

Classificação: Suplemento nutricional, vitamina lipossolúvel.

Indicações: Diminuir a incidência de DPC em recém-nascidos pré-termo de alto risco.

Posologia/Administração: 5.000 UI por via intramuscular 3 vezes/semana por um total de 12 doses. Começar dentro de 72 horas após o nascimento em neonatos com peso ao nascer < 1.000 g. Administrar com agulha calibre 25 a 27.

Aviso: Não usar juntamente com dexametasona.

Contra-indicações: Não administrar por via intravenosa.

Efeitos adversos: Fontanela cheia, hepatomegalia, edema, lesões cutâneomucosas, dor à palpação óssea.

VITAMINA B_1

Classificação: Suplemento vitamínico hidrossolúvel.

Indicações: Tratamento da deficiência de tiamina (ver o Quadro A.28).

QUADRO A.28

Indicações	Posologia/administração (para recém-nascidos pré-termo e a termo)
QDR da tiamina	0,3 mg/dia
Deficiência de tiamina	Dose preventiva, 0,5–1 mg/dia VO
Deficiência de tiamina	Dose terapêutica, 5–10 mg/dia, dividido a cada 6–8 h

QDR = quota diária recomendada; VO = via oral.

Fontes de tiamina: 1 mL de PolyViSol ou ViDaylin supre 500 µg. O leite humano fornece 56 µg/dia.

Interações medicamentosas: As necessidades de tiamina são aumentadas por dietas ricas em carboidratos ou soluções glicosadas intravenosas de alta concentração.

Interações com exames: Doses altas podem interferir na determinação espectrofotométrica da teofilina sérica.

Reações adversas: Reação alérgica, angioedema e colapso cardiovascular. A intensidade e a freqüência das reações adversas aumentam com a via parenteral de administração.

VITAMINA B_6

Classificação: Suplemento vitamínico hidrossolúvel.

Indicações: Prevenção e tratamento das crises epilépticas dependentes de piridoxina.

Posologia/Administração: 50 a 100 mg por via intravenosa durante > 1 minuto, ou via intramuscular como dose-teste única; seguida por período de observação de 30 minutos. A via intravenosa é preferível. Se houver resposta, começar dose de manutenção de 50 a 100 mg por via oral diariamente. A forma injetável pode ser fornecida por via oral. Se desejável, misturar com alimento.

Monitoração: Recomenda-se monitoração do eletroencefalograma durante o tratamento inicial das crises epilépticas dependentes de piridoxina, FR, freqüência cardíaca, PA.

Precauções: Risco de sedação profunda e depressão respiratória; suporte ventilatório pode ser necessário.

Reações adversas: Sedação, elevação da AST, redução do nível sérico de ácido fólico, reação alérgica. Crises epilépticas foram descritas após administração intravenosa de doses muito altas.

VITAMINA D_2

Classificação: Vitamina lipossolúvel.
Indicações: Raquitismo refratário, hipofosfatemia, hipoparatireoidismo.
Posologia/Administração:
Menos de 37 semanas: 10 a 20 μg/dia (400–800 UI/dia).
37 semanas ou mais: 10 μg/dia (400 UI/dia) por via oral. Administrar por via intramuscular se houver mal-absorção de lipídios. Ergocalciferol na dose de 1,25 mg fornece 50.000 UI de atividade de vitamina D.
Contra-indicações: Hipercalcemia, evidências de toxicidade da vitamina D.
Monitoração: Níveis séricos de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina. Doses excessivas podem acarretar hipervitaminose D, manifesta por hipercalcemia, azotemia, elevação da creatinina sérica, hipocalemia leve, diarréia, poliúria, calcificação metastática, nefrocalcinose.
Reações adversas: Acidose, poliúria, nefrocalcinose, hipertensão, arritmias.

VITAMINA E

Classificação: Vitamina lipossolúvel.
Indicações: Prevenção e tratamento da deficiência de vitamina E.
Posologia/Administração:
Dose habitual: 5 UI por via oral diariamente.
Faixa: 5 a 25 UI por via oral diariamente.
Precauções: Aquasol E é muito hiperosmolar (3.000 mOsm); é necessário diluir 1:4 com água estéril. Pouco absorvida nos distúrbios de mal-absorção; usar formas hidrossolúveis.
Monitoração: Níveis séricos fisiológicos para recém-nascidos pré-termo são 1 a 2 mg/dL e devem ser monitorados durante a administração de doses farmacológicas de vitamina E.
Considerações clínicas: As necessidades de vitamina E sobem à medida que a ingestão de ácidos graxos poliinsaturados aumenta.
Reações adversas: Intolerância alimentar, ECN, aumento da incidência de sepse.

VITAMINA K_1

Classificação: Vitamina lipossolúvel.
Indicações: Prevenção e tratamento da doença hemorrágica do recém-nascido, hipoprotrombinemia causada por deficiência de vitamina K induzida por drogas ou anticoagulantes.
Posologia/Administração: Profilaxia (administrada ao nascimento).
Menos de 1,5 kg: 0,5 mg por via intramuscular/subcutânea.
1,5 kg ou mais: 1 mg por via intramuscular/subcutânea.
Avisos: Ineficaz na hipoprotrombinemia hereditária ou hipoprotrombinemia causada por doença hepática grave. Anemia hemolítica grave ou hiperbilirrubinemia relatada em neonatos após a administração de doses > 20 mg. Administração intramuscular não associada a aumento do risco de câncer infantil.
Precauções: A despeito de diluição e taxa de administração apropriadas, relatou-se a ocorrência de reações anafilactóides graves ou semelhantes a hipersensibilidade (incluindo choque e parada cardíaca/respiratória) durante ou imediatamente após administração intravenosa. Administração intravenosa restrita a situações de emergência não deve exceder 1 mg/minuto e deve ocorrer na presença de um médico. Usar com cautela em neonatos com doença hepática grave.
Interações medicamentosas: Antagoniza a ação da warfarina.
Monitoração: Tempo de protrombina/tempo parcial de tromboplastina (TAP/PTT) durante terapia de manutenção. Esperar no mínimo 2 a 4 horas para detectar aumento mensurável desses parâmetros.

ZIDOVUDINA

Classificação: Agente anti-retroviral, inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídios.
Indicações: Tratamento de recém-nascidos de mães infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).
Posologia/Administração: Pode ser administrada com alimento, mas o fabricante recomenda administração 30 minutos antes ou 1 hora após as refeições. Iniciar tratamento nas primeiras 12 horas após o nascimento e continuar por 6 semanas, e o tratamento subseqüente depende do estado clínico e de resultados dos testes do HIV.

Concentração final para administração intravenosa: 4 mg/mL.
Posologia/Administração: (ver o Quadro A.29)

QUADRO A.29

Idade	Posologia/via	Comentário
Recém-nascidos a termo	▫ Oral: 2 mg/kg/dose 6/6 h ▫ IV: 1,5 mg/kg/dose 6/6 h	
IG ao nascimento < 30 semanas	▫ Oral: 2 mg/kg/dose 12/12 h ▫ IV: 1,5 mg/kg/dose 12/12 h	Aumentar o intervalo para 8/8 h na idade de 4 semanas
IG ao nascimento > 30 semanas	▫ Oral: 2 mg/kg/dose 12/12 h ▫ IV: 1,5 mg/kg/dose 12/12 h	Aumentar o intervalo para 8/8 h na idade de 2 semanas

IG = idade gestacional; IV = via intravenosa.

A dose IV é administrada durante > 1 hora por meio de bomba infusora. Conversão da dose oral para IV: dose IV = 2/3 da dose oral. Não administrar IM.
Considerações clínicas: A dose intravenosa é igual a dois terços da dose oral.
Precauções: Usar com cautela em pacientes com comprometimento da medula óssea ou disfunção renal ou hepá-ica.
Reações adversas: Anemia e neutropenia.
Interações medicamentosas: Paracetamol, aciclovir (aumento da toxicidade), ganciclovir (aumento da toxicidade hematológica), cimetidina, indometacina e lorazepam. Co-administração com outras drogas metabolizadas por glicuronidação aumenta a toxicidade de ambas as drogas e eleva o risco de granulocitopenia.
Considerações de monitoração: Uma vez por semana, hemograma completo, função renal, PFH, contagem de células CD4, níveis plasmáticos de RNA do HIV.

ZINCO, SOLUÇÃO ORAL DE ACETATO DE

Classificação: Suplemento mineral.
Indicações: Prevenção e tratamento dos estados de deficiência de zinco.
Posologia/Administração: 0,5 a 1 mg de Zn elementar/kg/dia por via oral diariamente.
Considerações clínicas: Pode administrar com alimento se ocorrer desconforto GI.
Interações medicamentosas: Ferro e agentes que elevam o pH gástrico (p. ex., bloqueadores de H-2, inibidores da bomba de prótons) podem reduzir a absorção de zinco.
Monitoração: Níveis séricos de cobre e zinco periodicamente.
Efeitos adversos: Náusea, vômitos, leucopenia, sudorese, perturbações GI. Em doses excessivas, hipotensão, taquicardia e úlceras gástricas.

Leituras Sugeridas

American Heart Association and American Academy of Pediatrics. *Handbook for neonatal resuscitation textbook*, 5th ed. Washington: AHA/AAP, 2006.

Bradley JS, Nelson JD. *Nelson's 2006–2007 pocket book of pediatric antimicrobial therapy*, 16th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Pickering LK, Baker CJ, Long SS, et al. eds. *Red book: 2006 Report of the committee on infectious diseases*, 27th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2006.

Robertson J, Shilkofski N. *The harriet lane handbook*, 17th ed. Philadelphia: Mosby, 2005.

Taketomo, CK Hodding JH, Kraus DM, eds. *Pediatric dosage handbook*, 14th ed. Hudson, Ohio:. Lexi-Comp, 2007.

Trissel LA. *Handbook of injectable drugs*, 14th ed. Bethesda: Board of the American Society of Health-System Pharmacists, 2006.

Young TE, Mangum B. *Neofax*, 20th ed. Raleigh: Acorn Publishing, 2007.

Zenk KE, Sills JH, Koeppel RM. *Neonatal medications and nutrition*, 3rd ed. Santa Rosa: NICU Ink book Publishers, 2003.

EFEITOS DAS DROGAS MATERNAS SOBRE O FETO

Camilia R. Martin

B

I. INTRODUÇÃO

A. Na maioria dos casos, o **risco** de efeitos fetais adversos por fármacos utilizados pela mãe é desconhecido. Estudos científicos adequadamente desenhados são inexeqüíveis por razões éticas, pois exigiria que mulheres usassem drogas de que elas não necessitam a fim de eliminar o efeito de confundimento da doença ou distúrbio materno. Os métodos atuais de investigação (análise retrospectiva, estudos de coortes e relatos de casos) freqüentemente não conseguem delinear a causa da malformação ou outro desfecho adverso. Quando um problema ocorre em associação a história de ingestão materna de uma droga, qualquer um dos seguintes pode ser a causa:

1. A própria droga.
2. A doença materna (p. ex., diabetes, infecção materna ou toxicidade ambiental).
3. Distúrbios físicos persistentes (p. ex., bandas amnióticas) produzindo deformação e disrupção.
4. Doença não reconhecida (p. ex., doença viral não detectada).
5. Uma gravidez já anômala pode ter produzido sintomas que levaram à ingestão da droga.
6. Aberração genética.
7. Taxa de malformação espontânea de 2 a 3%, risco de natimortalidade de 1% e taxa de aborto espontâneo de 25%.
8. Causa diversa ou desconhecida. Ademais, as histórias farmacológicas maternas são muito pouco confiáveis, e os achados muitas vezes dependem de como a entrevista foi conduzida.

B. Efeitos teratogênicos. Em virtude da enorme variabilidade nas características maternas de eliminação e destinação das drogas, o conhecimento da dose materna permite muito pouca previsibilidade. A época de exposição à droga é importante. As drogas usadas quando o embrião está extremamente indiferenciado têm baixa probabilidade de produzir malformações físicas, a menos que a droga persista no organismo ou altere o gameta. Acredita-se que o período mais crítico para a indução de defeitos físicos seja 15 a 60 dias após a concepção. Contudo, como o momento desse evento raramente é conhecido com certeza, não se pode excluir a possibilidade de malformação em qualquer situação clínica. As drogas usadas após a organogênese podem interferir no crescimento e desenvolvimento do feto. O cérebro, em particular, continua a crescer e desenvolver-se nos últimos trimestres e além. Uma droga usada durante a gestação também pode atuar como carcinógeno transplacentário. Ou seja, não existe uma época "100% segura" para as mulheres grávidas usarem uma droga.

C. Mesmo quando uma droga está associada a aumento estatisticamente significativo no risco de defeito congênito, o risco efetivo pode permanecer baixo. Por exemplo, um defeito congênito que ocorra naturalmente em 1 em 1.000.000 nascimentos pode tornar-se 1.000 vezes mais provável por exposição a uma droga e, ainda assim, ocorreria em apenas 0,1% das exposições. Um exemplo real disso é aquele da exposição à fenitoína. Essa droga produz aumento de 200 a 400% no risco de defeitos congênitos comuns (fenda labial, defeitos cardíacos); contudo, 85% dos recém-nascidos de mães que usaram fenitoína são normais ou têm efeitos menores da exposição. Os riscos numéricos não podem ser afirmados com certeza para a maioria das drogas porque os dados foram coletados retrospectivamente. Quando um risco é declarado, deve-se interpretar o valor com cautela. Para uma determinada gestação, o risco estudado pode não refletir precisamente o risco para o feto; fatores genéticos podem exercer uma influência forte na suscetibilidade a certos teratógenos.

D. Novas informações sobre os efeitos das drogas e outros agentes químicos no feto. As recomendações dos fabricantes e as bulas dos medicamentos devem ser consultadas antes de expor um feto a tais agentes.

II. EFEITOS DAS DROGAS MATERNAS COMUNS SOBRE O FETO (VEJA QUADRO)

A. As referências utilizadas para criar o quadro de resumo são citadas no final deste apêndice.

B. Categoria de risco na gravidez

1. A ***Food and Drug Administration*** criou um sistema de classificação para atribuir o risco de uma determinada droga para o feto durante a gravidez. O sistema de classificação é o seguinte:
   a. **Categoria A.** Estudos controlados mostraram ausência de risco. Estudos bem controlados adequados em mulheres grávidas não demonstraram risco para o feto no primeiro trimestre da gestação, e não há evidências de risco nos demais trimestres.

QUADRO B.1 **Efeitos das Drogas Maternas Comuns Sobre o Feto**

Classe	Droga	Categoria de risco (ver Seção II)	Farmacocinética/efeitos relatados no feto
Agentes anestésicos usados durante o parto e o nascimento	**Agentes inalatórios**		
	Enflurano	B	Captação fetal rápida Nenhum efeito adverso nos escores de Apgar ou estado neurocomportamental do recém-nascido
	Halotano	C	Associado a relaxamento do músculo uterino e aumento da perda sanguínea; contudo, halotano em dose baixa (0,5%) não mostrou efeitos adversos maternos nem neonatais
	Isoflurano	C	Agente preferido em pacientes sob terapia beta-adrenérgica em virtude de uma menor incidência de arritmias
	Óxido nitroso	?	Uso a curto prazo como anestésico obstétrico é considerado seguro
	Agentes indutores		
	Cetamina	B	Agente anestésico geral IV de rápida ação Não implicada como teratógeno Atravessa a placenta rapidamente Quando usada em doses altas (1,5–2,2 mg/kg), a cetamina está associada a aumento da pressão arterial materna, aumento do tônus e das contrações uterinos, depressão neonatal e hipertonia muscular no recém-nascido Esses efeitos maternos/neonatais foram observados raramente com doses menores (0,2–0,5 mg/kg), que costumam ser usadas atualmente
	Propofol	B	Agente hipnótico Não implicado como teratógeno Atravessa a placenta rapidamente Associado a redução dos escores de Apgar e dos escores neurocomportamentais em comparação com bebês nascidos por parto vaginal espontâneo
	Tiopental	C	Agente anestésico geral IV de ação rápida e ultracurta Não implicado como teratógeno Atravessa a placenta rapidamente Associado a redução dos escores de Apgar e dos escores neurocomportamentais em comparação com bebês nascidos por parto vaginal espontâneo

* As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.

Analgésicos/narcóticos		Ver o Cap. 19
Anestésicos locais		
Bupivacaína	C	Anestésico local de ação longa Relatos de depressão neonatal, hipoxia, acidose fetal e bradicardia associadas Concentrações altas podem aumentar a taxa de parto a fórceps
Cloroprocaína	C	
Lidocaína	C_B, B_F	Não implicada como teratógeno quando usada no início da gravidez Injeção em tecidos paracervicais ou na cavidade uterina resulta em desacelerações da freqüência cardíaca fetal Uso extradural associado a hipotensão materna
Ropivacaína	B	Atravessa a placenta rapidamente Uso como anestésico obstétrico é considerado seguro
Atropina (medicação pré-anestésica)	C	Parassimpaticolítico/anticolinérgico Atravessa a placenta rapidamente, com captação fetal Pode afetar diretamente a freqüência cardíaca fetal Quando usada como pré-medicação em 0,01 mg/kg, não se relatou nenhum efeito fetal sobre a freqüência ou variabilidade cardíaca, e nenhum efeito sobre a atividade uterina
Benzodiazepínicos		Ver agentes psicoterápicos, antipsicóticos no texto subseqüente
Escopolamina	C	Parassimpaticolítico/anticolinérgico Usado para prevenir náusea e vômitos associados à anestesia e cirurgia Atravessa a placenta rapidamente Efeitos fetais podem incluir taquicardia e redução da variabilidade da freqüência cardíaca Relato de toxicidade neonatal com febre, taquicardia e letargia; sintomas revertidos com fisostigmina
Relaxantes dos músculos esqueléticos	C	Atravessa a placenta em pequenas quantidades próximo ao termo, transferência placentária no início da gravidez não foi descrita
Pancurônio		Uso a curto prazo não demonstrou efeitos adversos no feto
Vecurônio		Doses altas ou repetidas associadas a depressão neonatal e alterações transitórias da freqüência cardíaca fetal, que não parecem correlacionar-se nem indicar comprometimento fetal

*As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.

(continua)

QUADRO B.1 *(Continuação)*

Classe	Droga	Categoria de risco (ver Seção II)	Farmacocinética/efeitos relatados no feto
Agentes cardiovasculares	**Agentes antiarrítmicos**		
	Lidocaína	B	Atravessa a placenta rapidamente Dados limitados sobre uso como antiarrítmico durante a gravidez; os poucos relatos disponíveis não sugerem risco significativo para o feto
	Procainamida	C	Não foi relacionada com anomalias congênitas ou efeitos adversos fetais ou neonatais
	Quinidina	C_B, B_F	Atravessa a placenta Não foi relacionada com anomalias congênitas Relato de trombocitopenia neonatal após uso materno
	β-bloqueadores		
	Propranolol	C D — se usado no segundo ou terceiro trimestre	Atravessa a placenta Efeitos ocitócicos Múltiplos efeitos fetais e neonatais relatados: mais comumente restrição do crescimento intra-uterino, hipoglicemia e bradicardia
	Bloqueadores dos canais de cálcio		
	Diltiazem	C	Sugestão de aumento do risco de efeitos cardiovasculares
	Verapamil	C	Atravessa a placenta Não foi relacionado com anomalias congênitas
	Digoxina	C	Transferência placentária e captação pelo feto aumentam diretamente com a idade gestacional Não foi relacionada com anomalias congênitas Morte neonatal descrita após *overdose* materna
	Diuréticos		
	Acetazolamida	C	Inibidor da anidrase carbônica Não há relação com anomalias congênitas em seres humanos Um relato de teratoma sacrococcígeo neonatal, essa possível associação não foi confirmada por outros relatos

*As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.

Diuréticos tiazídicos	C	
	D se usados na doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG)	Clorotiazida, clortalidona, hidroclorotiazida
		Atravessam a placenta rapidamente Podem reduzir a perfusão placentária (uso não é recomendado na DHEG devido ao estado hipovolêmico subjacente)Podem induzir hiperglicemia materna (deve-se observar o recém-nascido quanto a hipoglicemia secundária à resposta hiperinsulinêmica à hiperglicemia materna) Existem relatos conflitantes acerca da associação a anormalidades congênitas; possível relação do uso de clortalidona no primeiro trimestre com defeitos cardíacos congênitos Descreveram-se trombocitopenia neonatal, anemia hemolítica e desequilíbrios eletrolíticos
Espironolactona	C	Diurético conservador de potássio
	D se usada na DHEG	Antagonista da aldosterona no túbulo contorcido distal renal Pode reduzir a perfusão placentária (uso não é recomendado na DHEG em razão do estado hipovolêmico subjacente) Não há associação forte a anomalias congênitas importantes; porém, preocupação que o efeito antiandrogênico tenha causado feminização em fetos murinos masculinos
Furosemida	C	Atravessa a placenta
	D se usada na DHEG	Pode diminuir a perfusão placentária (uso não é recomendado na DHEG em razão do estado hipovolêmico subjacente) Associada a aumento da produção de urina fetal Não há associação forte a anomalias congênitas importantes; possível associação a aumento do risco de hipospadia
Inibidores da ECA p. ex., Captopril Enalapril	C	Não há aumento aparente do risco fetal humano quando utilizados no primeiro trimestre
	D — se usado no segundo ou terceiro trimestre	Uso no segundo e terceiro trimestres associado a teratogenicidade fetal secundária a hipotensão fetal e redução do fluxo sanguíneo renal, resultando em anúria, disgenesia renal e insuficiência renal. Oligoidrâmnio associado a anúria pode acarretar restrição do crescimento fetal, hipoplasia pulmonar, contraturas dos membros, deformação craniofacial e morte neonatal

*As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.

(continua)

QUADRO B.1 *(Continuação)*

Classe	Droga	Categoria de risco (ver Seção II)	Farmacocinética/efeitos relatados no feto
	Outros anti-hipertensivos		
	Diazóxido	C	Atravessa a placenta Pode causar redução rápida da pressão arterial materna, diminuição da perfusão placentária e bradicardia fetal; menos efeitos observados com doses baixas a intervalos freqüentes Relaxante uterino, portanto pode inibir as contrações uterinas Uso associado a hipoglicemia neonatal
	Metildopa	B	Agente antiadrenégico de ação central Atravessa a placenta Nenhuma associação a anormalidades congênitas Relatos de redução do volume intracraniano neonatal e da pressão arterial sistólica; nenhum dos dois efeitos é considerado clinicamente significativo
	Nitroprussiato	C	Atravessa a placenta Não há associação a anormalidades congênitas Pode haver bradicardia fetal transitória Doses maternas habituais não parecem elevar o risco de acúmulo excessivo de cianeto no feto
	Prazosina	C	Agente bloqueador α1-adrenérgico Atravessa a placenta Não há associação a anormalidades congênitas
	Vasodilatadores		
	Dipiridamol	C	Não há associação a anormalidades congênitas Aumenta a perfusão placentária Estudo de intervenção clínica sugeriu benefícios desse tratamento, incluindo redução da incidência de parto de natimorto, infarto placentário e restrição do crescimento intra-uterino
	Disopiramida	C	Atravessa a placenta Não há associação a anormalidades congênitas Relatos de efeito ocitócico

*As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.

	Hidralazina	C	Atravessa a placenta Não há associação a anormalidades congênitas Relatos de arritmia fetal Relatos neonatais de trombocitopenia e sangramento; contudo, isso pode estar relacionado antes à hipertensão materna do que à exposição à droga Um relato de síndrome semelhante ao lúpus afetando a mãe e o recém-nascido após exposição, resultante em morte neonatal
	Nitroglicerina	B_B, C_F	Início rápido, curta ação Relatos sugerem, embora em número limitado, ausência de dano significativo para o feto Alguns relatos de bradicardia fetal e perda da variabilidade batimento-a-batimento em resposta a redução da pressão arterial materna; esses efeitos cardíacos fetais aparentemente não têm importância clínica duradoura
Agentes gastrintestinais	**Antiinflamatórios**		
	Sulfassalazina	B	Atravessa a placenta
		D — se usada próximo ao termo	Não há relação forte com anormalidades congênitas; porém, há relatos de associações em potencial, incluindo fenda labial/palatina, hidrocefalia, CIV, coarctação da aorta, anormalidades geniturinárias Cautela próximo ao termo devido à associação entre sulfonamidas e icterícia neonatal
	Antilipêmicos		
	Colestiramina	B	Resina captante de ácidos biliares Não há relação com malformações congênitas Um relato de hematomas subdurais fetais parece ter sido secundário à deficiência de vitamina K causada pela droga ou colestase subjacente da mãe
	Anti-secretores		
	Cimetidina	B	Antagonista do receptor H_2 inibe a secreção de ácido gástrico Atravessa a placenta Atividade antiandrogênica em animais, porém não demonstrada em seres humanos Não há aumento do risco de malformações congênitas
	Ranitidina	B	Semelhante à cimetidina, porém a ranitidina não mostrou atividade antiandrogênica em estudos com animais ou seres humanos

*As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.

(continua)

QUADRO B.1 ***(Continuação)***

Classe	Droga	Categoria de risco (ver Seção II)	Farmacocinética/efeitos relatados no feto
	Laxativo		
	Docusato	C	Não há relação com toxicidade fetal ou malformações congênitas Um relato de hipomagnesemia materna e neonatal parece ter sido secundário ao docusato sódico
	Metoclopramida	B	Usado na gravidez pelo efeito antiemético e para acelerar o tempo de esvaziamento gástrico Atravessa a placenta a termo Não há relação com toxicidade fetal ou malformações congênitas
Agentes psicoterápicos	**Antidepressivos tricíclicos**		Atravessam a placenta
	Amitriptilina	C	Relatos conflitantes acerca da associação a defeitos de redução dos membros
	Imipramina	D	Embora pequeno número de exposições, possível associação da imipramina e da nortriptilina a defeitos cardiovasculares
	Nortriptilina	D	Os seguintes efeitos neonatais foram descritos com uso de imipramina e nortriptilina: crises apnéia periódica, cianose, taquipnéia, dificuldade respiratória, irritabilidade, crises epilépticas, dificuldades alimentares, insuficiência cardíaca, taquicardia, mioclonias e retenção urinária Não há estudos do neurodesenvolvimento a longo prazo, um relato de ausência de efeito duradouro no neurodesenvolvimento (ver Referências, Nulman et al.)
	Antipsicóticos/ tranqüilizantes		
	Para esquizofrenia:		Comentários gerais: Para as drogas dessa classe que são usadas na esquizofrenia, há relatos de toxicidade neonatal quando usadas próximo ao termo. Duas síndromes clínicas descritas: 1. Síndrome mais comumente vista com agentes de baixa potência (p. ex., clorpromazina, proclorperazina, tioridazina) — depressão neonatal, letargia, disfunção gastrintestinal e hipotensão. Tais sintomas podem durar alguns dias. 2. Síndrome vista mais comumente com agentes de alta potência (p. ex., haloperidol) — sinais extrapiramidais, incluindo tremores, hipertonia, espasticidade, posturas, opistótono, reflexos tendíneos profundos hiperativos e choro estridente. Tais sintomas podem durar vários meses.

*As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.

Clorpromazina	C	Atravessa a placenta Considerada segura quando usada em doses menores antieméticas Quando usada para analgesia durante o parto, observou-se queda acentuada da pressão arterial materna A maioria dos estudos reporta ausência de relação com anomalias congênitas
Haloperidol	C	Relatos conflitantes acerca da associação a defeitos de redução dos membros Possível associação a defeitos cardiovasculares Uso durante o parto nas doses sugeridas não foi relacionado com efeitos neonatais
Proclorperazina, Tioridazina	C	Atravessam a placenta Uso para náusea e vômitos considerado seguro Embora haja resultados conflitantes, a maioria sugere que as fenotiazinas são seguras quando usadas em doses baixas
Para transtorno bipolar: Lítio	D	Atravessa a placenta Meia-vida sérica em recém-nascidos mais longa em comparação com valores adultos Forte associação a anomalias congênitas, especialmente defeitos cardiovasculares (anomalia de Ebstein) Toxicidades fetal e neonatal relatadas incluem: cianose, hipotonia, bradicardia, depressão tireóide e bócio, cardiomegalia e diabetes insipidus A maioria dos efeitos tóxicos neonatais é autolimitada
Benzodiazepínicos		Documentou-se que a maioria atravessa a placenta, com acúmulo de níveis fetais
Alprazolam	D	Não há associação a anomalias congênitas; porém, há associações relatadas com outras drogas nesta classe:
Clonazepam	D	Clonazepam — defeitos cardíacos congênitos
Diazepam	D	Diazepam — fenda labial/palatina (controversa, nenhuma relação em estudos grandes mais recentes de coortes e casos controles), hérnia inguinal, feições dismórficas, restrição do crescimento fetal, defeitos do SNC
Lorazepam	D	Lorazepam — atresia anal Risco de toxicidade e abstinência neonatais, especialmente com doses altas ou uso prolongado; a apresentação clínica descrita da toxicidade e abstinência inclui: 1. "Síndrome do lactente hipotônico" — hipotermia, hipotonia, letargia, dificuldades de sucção, apnéia, cianose 2. "Síndrome de abstinência" — tremores, irritabilidade, choro inconsolável, inquietude, padrão de sono anormal, hipertonia, hiper-reflexia, crises epilépticas, diarréia, vômitos, sucção vigorosa. Tais sintomas podem surgir até 3 semanas após o nascimento e durar vários meses Conseqüências neurocomportamentais a longo prazo controversas e inadequadamente estudadas

*As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.

(continua)

QUADRO B.1 *(Continuação)*

Classe	Droga	Categoria de risco (ver Seção II)	Farmacocinética/efeitos relatados no feto
	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)		Estudos recentes sugerem possível aumento de malformações congênitas, especialmente no uso precoce no primeiro trimestre (ver Referências, Wogelius et al. e Thormahlen) Descreveu-se uma síndrome de abstinência neonatal. O início pode ocorrer até alguns dias após o nascimento e durar vários meses. Sintomas semelhantes aos descritos para os benzodiazepínicos Recém-nascidos expostos aos ISRS também são mais propensos a ter baixo peso ao nascer e dificuldade respiratória, incluindo hipertensão pulmonar persistente Não há dados neurocomportamentais a longo prazo dos neonatos expostos, há um relato de ausência de efeito duradouro sobre o neurodesenvolvimento no uso de fluoxetina (ver Referências, Nulman et al.)
	Fluoxetina (Prozac)	C	
	Fluvoxamina (Luvox)	C	
	Paroxetina (Paxil)	C	
	Sertralina (Zoloft)	B	
	Venlafaxina (Effexor)	C	
Agentes quimioterápicos			Uso de agentes antineoplásicos associado a baixo peso ao nascer Exposições limitadas, freqüentemente a múltiplos agentes usados ao mesmo tempo, dificultam a interpretação final das observações Descreveram-se anomalias congênitas de praticamente todos os sistemas orgânicos
	Agentes alquilantes		
	Alcalóides da vinca	D	Antimitóticos Podem produzir disfunção gonadal Associados a anormalidades cromossômicas
	Citarabina	D	Uso precoce no primeiro e segundo trimestres associado a anormalidades cromossômicas e congênitas Relatou-se pancitopenia no recém-nascido com uso durante o terceiro trimestre
	Dactinomicina	C	Relatos limitados de uso durante a gravidez Um relato de seis gestações expostas não revelou associação a anomalias congênitas
	Daunorrubicina	D	Em uma série de 29 gestações expostas, as complicações neonatais incluíram anemia, hipoglicemia, distúrbios eletrolíticos e neutropenia transitória
	Doxorrubicina	D	Uso seguro na gravidez não estabelecido — embriotóxico e teratogênico em ratos, embriotóxico em coelhos

*As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.

	5-Fluorouracil	D_B, X_F	Associação relatada a abortos espontâneos, fenda labial/palatina e CIV
	6-Mercaptopurina	D	Pancitopenia e anemia hemolítica neonatais
	Metotrexato	X	Antagonista do ácido fólico Atravessa a placenta Considerado teratógeno Associado a mielossupressão neonatal grave
	Procarbazina	D	Associado a anormalidades congênitas Pode produzir disfunção gonadal
	Tioguanina	D	Análogo da purina que interrompe a biossíntese de ácidos nucléicos Uso associado a anormalidades congênitas, dedos ausentes
Analgésicos/antipiréticos e AINE	**Ácido acetilsalicílico (aspirina)**	C D — aspirina em doses plenas no terceiro trimestre	Atravessa a placenta Não implicado como teratógeno importante Nenhum efeito fetal ou neonatal foi demonstrado para a terapia com aspirina em doses *baixas* Aspirina em **doses plenas** associada a início tardio e duração prolongada do parto (inibição da síntese de prostaglandinas) Ingestão de **doses plenas** dentro de 5 dias do parto está associada a aumento do risco de sangramento na mãe e no recém-nascido Descreveu-se disfunção plaquetária (ver os Caps. 26B e D) Associação entre aspirina materna em **doses plenas** próximo ao termo e fechamento prematuro do canal arterial (inibição da síntese de prostaglandinas) e a síndrome de hipertensão pulmonar no recém-nascido (ver o Cap. 24F)
	Ibuprofeno	B	Não implicado como teratógeno
		D — ibuprofeno em doses plenas no terceiro trimestre	Quando utilizado como agente tocolítico, está associado a redução do volume de líquido amniótico A exemplo da aspirina, outro inibidor da síntese de prostaglandinas, seu uso está associado a início tardio e duração prolongada do parto, fechamento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar no recém-nascido
	Paracetamol	B	Atravessa a placenta Não implicado como teratógeno Quando utilizado nas doses recomendadas e por curto período de tempo, o paracetamol é considerado seguro Uso contínuo ou doses altas tóxicas estiveram associados a: anemia materna, insuficiência hepatorrenal materna, morte materna, insuficiência hepatorrenal fetal, morte fetal

*As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.

(continua)

QUADRO B.1 *(Continuação)*

Classe	Droga	Categoria de risco (ver Seção II)	Farmacocinética/efeitos relatados no feto
Anticoagulantes	**Carbamazepina**	D	Atravessa a placenta Considerada teratógeno Associada a espinha bífida, defeitos craniofaciais, hipoplasia ungueal e atraso do desenvolvimento
	Heparina	C	Não atravessa a placenta Não é considerada teratógeno As complicações maternas incluem sangramento
	Warfarina e outros derivados cumarínicos	D_B, X_F	Anticoagulantes orais Atravessam a placenta Considerados teratógenos Efeitos fetais incluem: Embriopatia (síndrome da warfarina fetal) — restrição do crescimento, cegueira, atrofia óptica, microftalmia, hipoplasia nasal, hipoplasia dos membros, epífises pontilhadas, deficiência mental, crises epilépticas, perda auditiva, cardiopatia congênita, escoliose, morte Defeitos do sistema nervoso central Aborto espontâneo Parto de natimorto Prematuridade Hemorragia
Anticonvulsivantes	**Ácido valpróico (Depakene)**	D	Atravessa a placenta rapidamente As complicações fetais/neonatais associadas incluem: anormalidades congênitas — síndrome do ácido valpróico: defeitos do tubo neural, defeitos craniofaciais, microcefalia, dedos anormais, hipospadia, cardiopatia congênita, atraso do desenvolvimento psicomotor, restrição do crescimento Outros — hiperbilirrubinemia, hepatotoxicidade, hiperglicinemia transitória, abstinência

*As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.

	Etossuximida (Zarontin)	C	Usada no tratamento da epilepsia de pequeno mal Não está bem estudada, o que dificulta conclusões acerca da teratogenicidade Algumas associações neonatais relatadas em um número limitado de exposições incluem: persistência do canal arterial, fenda labial/palatina, fácies mongolóide, alteração das cristas palmares, mamilo acessório, hidrocefalia Descreveu-se hemorragia espontânea no recém-nascido
	Fenitoína (Dilantin)	D	Atravessa a placenta Considerada teratógeno, há algumas sugestões de que os efeitos estão relacionados com a dose Padrão reconhecível de malformações denominadas *síndrome da hidantoína fetal*, cujas manifestações incluem: ponte nasal larga, fontanela ampla, baixa linha de implantação dos cabelos, ponte alveolar larga, crista metópica, pescoço curto, hipertelorismo ocular, microcefalia, fenda labial/palatina, orelhas anormais ou de implantação baixa, pregas epicânticas, ptose palpebral, coloboma, cabelos crespos, unhas pequenas ou ausentes, hipoplasia das falanges distais, alteração das cristas palmares, polegar digital, luxação do quadril, atraso do crescimento, defeitos cardíacos congênitos, malformações do SNC, deficiência mental Pode causar doença hemorrágica precoce do recém-nascido (indução das enzimas microssômicas hepáticas, exaurindo a vitamina K e suprimindo os fatores de coagulação dependentes da vitamina K)
	Fenobarbital	D	Atravessa a placenta Considerado teratógeno Não há um fenótipo específico (ao contrário da fenitoína) Achados associados: defeitos cardiovasculares, fenda labial/palatina, doença hemorrágica precoce do recém-nascido (indução das enzimas microssômicas hepáticas, exaurindo a vitamina K e suprimindo os fatores de coagulação dependentes da vitamina K), abstinência de barbitúricos, deficiência do desenvolvimento cognitivo
	Primidona (Mysoline)	D	Análogo estrutural do fenobarbital Considerada teratógeno Também pode causar doença hemorrágica do recém-nascido
Anti-histamínicos	**Primeira geração**		
	Difenidramina	B_F	Não há evidências de teratogenicidade
	Clorfeniramina	B	
	Tripelenamina	B	

*As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.

(continua)

QUADRO B.1 *(Continuação)*

Classe	Droga	Categoria de risco (ver Seção II)	Farmacocinética/efeitos relatados no feto
	Segunda geração		
	Loratadina	B_F	Não se sabe se atravessa a placenta; contudo, com baixo peso molecular, espera-se alguma transferência Não há evidências de teratogenicidade
Antiinfecciosos	**Amebicidas**		
	Metronidazol	B	Atravessa a placenta Embora mutagênico e carcinogênico em bactérias e ratos, não há associação clara dessas propriedades em seres humanos A maioria das evidências sugere que não há risco significativo para o feto
	Aminoglicosídios		
	Amicacina	C_B, D_F	Atravessa a placenta rapidamente Não é considerada teratógeno Risco teórico de ototoxicidade
	Gentamicina	C	Atravessa a placenta rapidamente
	Neomicina	D	Não é considerada teratógeno
	Tobramicina	D	Risco teórico de ototoxicidade
	Estreptomicina	D	Relatou-se potencialização da fraqueza neuromuscular neonatal induzida por $MgSO_4$, bem como ototoxicidade fetal
	Antibióticos em geral		
	Cloranfenicol	C	Atravessa a placenta a termo Não é considerada teratógeno Um relato descreveu colapso cardiovascular (síndrome do bebê cinzento) em recém-nascidos de mães que receberam cloranfenicol durante o estágio final da gravidez
	Clindamicina	B	Atravessa a placenta Não é considerada teratógeno
	Eritromicina	B	Atravessa a placenta, porém em concentrações muito baixas Não é considerado teratógeno
	Pentamidina	C	Agente antiprotozoário

*As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.

Trimetoprim	C	Antagonista de folato Pode ser usada sozinha ou em combinação com sulfonamidas Atravessa a placenta Algumas sugestões de que seu uso no primeiro trimestre pode causar defeitos estruturais — defeitos cardiovasculares, defeitos do tubo neural
Antifúngicos		
Anfotericina B	B	Atravessa a placenta Não é considerada teratógeno Droga de escolha para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas na gravidez
Griseofulvina	C	Associada a aumento do risco de malformações fetais
Cetoconazol	C_F	Uso não recomendado durante a gravidez
Flucitosina	C_F	
Miconazol	C	Agente antifúngico tópico Não há relatos documentando malformações congênitas associadas
Antiviral — Aciclovir	B	Atravessa a placenta Não há relatos documentados de efeitos adversos para o feto ou recém-nascido
Cefalosporinas	B	As cefalosporinas como classe de drogas geralmente são consideradas seguras durante a gravidez
Moxalactam	C	Mostrou-se que muitas atravessam a placenta Alguns relatos de possíveis malformações cardiovasculares e defeitos orais com fenda para cefaclor, ceftriaxona, cefalexina e cefadrina
Germicidas urinários Nitrofurantoína	B	Não é considerado teratógeno Cuidado com o uso próximo ao termo devido a relatos de anemia hemolítica neonatal
Penicilinas	B	Mostrou-se que muitos derivados da penicilina atravessam a placenta Como classe de drogas, as penicilinas não são consideradas teratogênicas
Povidina-iodo (Betadine)	D	Atravessa a placenta rapidamente Pode causar hipotireoidismo transitório
Quinolonas, p. ex., Ciprofloxacina	C	Para muitos derivados quinolônicos, não se sabe se ocorre transferência placentária, embora a molécula seja pequena o bastante para possibilitá-la teoricamente Documentou-se que a norfloxacina e ciprofloxacina atravessam a placenta

*As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.

(continua)

QUADRO B.1 *(Continuação)*

Classe	Droga	Categoria de risco (ver Seção II)	Farmacocinética/efeitos relatados no feto
	Norfloxacina	C	Evidências em animais sugerem associação a lesão cartilaginosa e artropatia; porém, esses efeitos nunca foram demonstrados em seres humanos Não há evidências fortes ou convincentes de que o uso de quinolonas esteja associado a anormalidades congênitas Contudo, alguns relatos pequenos de possíveis defeitos congênitos associados; embora não se tenha identificado um padrão consistente A maioria recomenda que as quinolonas não sejam usadas durante a gravidez, pois existem alternativas seguras
	Sulfonamidas	C D — se administradas próximo ao termo	Atravessam a placenta rapidamente Quando próximo do termo, a toxicidade documentada inclui icterícia (compete com a bilirrubina pelos sítios de ligação da albumina) e anemia hemolítica Não há evidências fortes sugerindo associação a anormalidades congênitas
	Tetraciclinas, p. ex., Doxiciclina Tetraciclina	D	Atravessam a placenta Associada a hepatotoxicidade materna Associada a ruptura de estruturas mineralizadas fetais como os dentes (manchas amarelas escuras) e ossos Possível risco de anomalias fetais menores
Antimaláricos	**Cloroquina**	C	Atravessa a placenta Não é considerada teratógeno importante, porém não se pode excluir uma pequena associação a defeitos congênitos
	Hidroxicloroquina (Plaquenil)	C	Atravessa a placenta Seu uso geralmente é considerado seguro durante a gravidez; porém, os estudos e o número de exposições são limitados
	Quinina	D_B, X_F	Considerada teratógeno As anomalias congênitas associadas descritas incluem: anomalias do SNC, defeitos dos membros, defeitos faciais, defeitos cardíacos, anomalias dos órgãos digestivos, anomalias urogenitais, hérnias e anomalias vertebrais Relatos de púrpura trombocitopênica materna e neonatal Relatos de hemólise em recém-nascidos com deficiência de G-6-PD

*As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.

Antiparasitários	**Crotamiton a 10%** (Eurax)	B	Nenhuma toxicidade relatada na gestação e em neonatos
	Lindano (cloridrato de gamabenzeno, Kwell)	B	Possível associação a hipospadia Preocupação teórica com neurotoxicidade, crises epilépticas e anemia aplásica
	Mebendazol (Vermox)	C	Não há evidências fortes sugerindo associação a malformações congênitas
	Paromomicina	C	Não há associação a malformações congênitas
	Piretrinas Butóxido de piperonila (A-200, RID, RTC)	C	Dados escassos para avaliar a segurança Pouco absorvidos, então devem ter toxicidade em potencial mínima
	Tiabendazol	C	Não há relatos de teratogenicidade humana
Antituberculosos	**Etambutol**	B	Atravessa a placenta Não há relatos de defeitos congênitos associados
	Etionamida	C	Um relato de aumento de anomalias congênitas
	Isoniazida	C	Atravessa a placenta Não há associação forte a anomalias congênitas Dois relatos de casos de associação à doença hemorrágica do recém-nascido
	Rifampicina	C	Atravessa a placenta Não há associação forte a anomalias congênitas Associação à doença hemorrágica do recém-nascido
Drogas de hábito ou abuso	**Cafeína**	B	Atravessa a placenta Não há associação a anomalias congênitas Consumo moderado a pesado associado a risco mais alto de aborto espontâneo no fim do primeiro e segundo trimestres Em mães que sofreram perda prévia, mostrou-se que até mesmo o uso leve aumenta o risco de perda fetal Demonstração de elevação da respiração fetal e redução da freqüência cardíaca após consumo de cafeína Mostrou-se que fetos de mães com alto consumo de cafeína despendem menos tempo no sono ativo e mais tempo em vigília Alto consumo de cafeína com tabagismo aumenta mais o risco de baixo peso ao nascer do que o tabagismo isolado Descreveram-se arritmias cardíacas neonatais, possivelmente relacionadas com abstinência de cafeína
	Cocaína	C X se não-medicinal	Ver o Cap. 19

*As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.

(continua)

QUADRO B.1 *(Continuação)*

Classe	Droga	Categoria de risco (ver Seção II)	Farmacocinética/efeitos relatados no feto
	Etanol	D X se uso excessivo ou prolongado	Ver o Cap. 19
	Maconha	C	Ver o Cap. 19
	Tabaco	C	Ver o Cap. 19
Medicamentos tireóideos			Ver o Cap. 2B
	Suplementação tireóidea		
	Levotiroxina	A	
	Antitireóideos		
	Metimazol	D	Ver o Cap. 2B
	Propiltiouracil	D	Ver o Cap. 2B
Narcóticos	**Butorfanol**	C	Ver o Cap. 19
	Meperidina	B	
	Pentazocina	C	
	Propoxifeno	C para todos, D se uso excessivo ou prolongado a termo	

*As Categorias de Risco são definidas no final deste apêndice.
B = Briggs (ver Seção II.B.2); F = Fabricante (ver Seção II.B.2).
ECA = enzima conversora de angiotensina; SNC = sistema nervoso central; IV = via intravenosa; AINE = antiinflamatórios não-esteróides; PD = fosfato-desidrogenase; DHEG = doença hipertensiva específica da gravidez; ISRS = inibidores seletivos da recaptação de serotonina; CIV = comunicação interventricular.

b. **Categoria B.** Não há evidências de risco em seres humanos. Estudos com animais não demonstraram risco para o feto, mas não há estudos adequados em mulheres grávidas; ou os estudos em animais mostraram um efeito adverso, porém estudos adequados em mulheres grávidas não demonstraram risco para o feto durante o primeiro trimestre da gravidez, e não há evidências de risco nos outros trimestres.
c. **Categoria C.** O risco não pode ser excluído. Estudos com animais mostraram um efeito adverso sobre o feto, porém não existem estudos adequados em seres humanos; ou não existem estudos de reprodução em animais nem estudos adequados em seres humanos.
d. **Categoria D.** Há evidências de risco para o feto humano, mas os benefícios em potencial do uso da droga em mulheres grávidas podem ser aceitáveis, a despeito de seus riscos em potencial.
e. **Categoria X.** Contra-indicada na gravidez. Estudos em animais ou seres humanos demonstraram anormalidades fetais ou reação adversa; os relatos indicam evidências de risco fetal. O risco de uso em mulheres grávidas claramente sobrepuja qualquer benefício possível para a paciente.

2. A categoria de risco foi atribuída segundo o livro de Briggs et al. ou por intermédio da classificação do fabricante. Quando as classificações de Briggs et al. e do fabricante discordaram entre si, ambas as categorias foram citadas (Briggs = subescrito B; Fabricante = subescrito F).
3. Briggs et al. forneceram informações adicionais além daquelas fornecidas pelo fabricante que serão úteis para o leitor.
4. As recomendações do fabricante e a bula da medicação devem ser consultadas antes de expor o feto a tais agentes, a fim de obter as informações mais atuais.
5. Podem-se obter informações adicionais na The Pregnancy Environmental Hotline (800-322-5014 ou 617-466-8471, fax 617-487-2361), patrocinada pelo National Birth Defects Center e Genesis Fund.

Leituras Sugeridas

American Academy of Pediatrics. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. Committee on drugs. *Pediatrics* 2000; 105:880–887.

Berkovitch M, Elbirt D, Addis A, et al. Fetal effects of metoclopramide therapy for nausea and vomiting of pregnancy. *N Engl J Med* 2000; 343:445–446.

Berlin CM Jr. Effects of drugs on the fetus. *Pediatr Rev* 1991; 12:282–287.

Bodendorfer TW, Briggs GG, Gunning JE. Obtaining drug exposure histories during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:490–494.

Boyle RJ. Effects of certain prenatal drugs on the fetus and newborn. *Pediatr Rev* 2002; 23:17–24.

Briggs GG. *Drugs in pregnancy and lactation.* Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2002.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk,* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354(6):579–587.

Dean JC, Hailey H, Moore SJ, et al. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. *J Med Genet* 2002; 39:251–259.

Food and Drug Administration. Labeling and prescription drug advertising: content and format for labeling for human prescription drug. *Fed Reg* 1980; 44:37434–67.

Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344:1132–1138.

Kalter H, Warkany J. Medical progress. Congenital malformations: Etiologic factors and their role in prevention (first of two parts). *N Engl J Med* 1983; 308:424–431.

Kalter H, Warkany J. Congenital malformations (second of two parts). *N Engl J Med* 1983; 308:491–497.

Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338:1128–1137.

Koren G, Florescu A, Costei AM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: A meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006; 40(5):824–829.

Levy G. Pharmacokinetics of fetal and neonatal exposure to drugs. *Obstet Gynecol* 1981; 58:9S–16S.

Lusskin SI, Misri S. Infants with antenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors (SSRI). In: UpToDate, Feigin RD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2007.

Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ, et al. Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: A multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:479–483.

Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: A review. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2(5):475–483.

Murray L, Seger D. Drug therapy during pregnancy and lactation. *Emerg Med Clin North Am* 1994; 12:129–149.

Neubert D, Chahoud I, Platzek T, et al. Principles and problems in assessing prenatal toxicity. *Arch Toxicol* 1987; 60:238–245.

Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, et al. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001; 90:288–291.

Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997; 336:258–262.

Oberlander TF, Warburton W, Misri S, et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(8):898–906.

Szeto HH. Maternal-fetal pharmacokinetics and fetal dose-response relationships. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 562:42–55.

Szeto HH. Kinetics of drug transfer to the fetus. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36:246–254.

Szeto HH. Maternal-fetal pharmacokinetics: Summary and future directions. *NIDA Res Monogr* 1995; 154:203–217.

Thormahlen GM. Paroxetine use during pregnancy: Is it safe? *Ann Pharmacother* 2006; 40(10):1834–1837.

Ward RM. Maternal-placental-fetal unit: Enique problems of pharmacologic study. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36:1075–1088.

Ward RM. Drug therapy of the fetus. *J Clin Pharmacol* 1993; 33:780–789.

Wogelius P, Norgaard M, Gislum M, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology* 2006; 17(6):701–704.

MEDICAMENTOS MATERNOS E ALEITAMENTO MATERNO

Karen M. Puopolo

I. HISTÓRICO. Freqüentemente surgem perguntas sobre a segurança do uso materno de medicamentos durante a amamentação. Uma combinação das propriedades biológicas e químicas do fármaco e da fisiologia da mãe e do recém-nascido determina a segurança de qualquer medicamento. Levam-se em conta a quantidade da droga que está presente no leite materno, a meia-vida da droga no recém-nascido e o seu efeito biológico no bebê.

A. Propriedades da droga que influenciam a entrada no leite materno. O tamanho molecular, pH, pKa, lipossolubilidade e ligação às proteínas afetam a **relação de concentrações (M/P)** no leite e plasma, que é definida como a concentração relativa da fração da droga livre de proteína no leite e no plasma maternos. Um pequeno tamanho molecular, pH levemente alcalino, não-ionização, alta lipossolubilidade e ausência de ligação às proteínas séricas favorecem a entrada da droga no leite materno. A meia-vida do medicamento e sua freqüência de administração também são importantes; quanto mais longo o tempo cumulativo em que a droga está presente na circulação materna, maior a oportunidade para ela aparecer no leite materno.

B. Fatores maternos. A dose materna total e a via de administração (intravenosa *versus* oral), bem como uma doença materna (em particular, disfunção renal ou hepática), interferem na persistência da droga na circulação materna. Os medicamentos usados nos primeiros dias após o parto têm maior probabilidade de entrar no leite materno, pois o epitélio alveolar mamário não amadurece plenamente até o fim da primeira semana pós-parto.

C. Fatores neonatais. A maturidade do recém-nascido é o principal fator que determina a persistência de uma droga no sistema neonatal. Os recém-nascidos pré-termo e a termo no primeiro mês de vida metabolizam as drogas mais lentamente em virtude da imaturidade renal e hepática. A dose total da droga a qual o recém-nascido é exposto é determinada pelo volume de leite ingerido (por kg de peso corporal) e pela freqüência de amamentação (ou freqüência de expressão do leite no caso de neonatos pré-termo).

II. DETERMINAÇÃO DA SEGURANÇA DAS DROGAS DURANTE O ALEITAMENTO MATERNO. Vários recursos disponíveis avaliam o risco de medicamentos específicos para o bebê alimentado ao seio. Idealmente, medições diretas da entrada de uma droga no leite materno e o nível e a persistência da droga no recém-nascido, bem como a experiência com a exposição de neonatos àquela droga, são utilizadas para definir a avaliação da segurança da droga. Infelizmente, esse tipo de informação está disponível para relativamente poucos medicamentos. Na ausência de dados específicos, realiza-se a avaliação com base nas propriedades farmacológicas conhecidas da droga e nos seus efeitos conhecidos ou previstos sobre o recém-nascido em desenvolvimento. Os médicos que orientam mães nutrizes acerca da segurança de um determinado medicamento devem ter conhecimento dos seguintes aspectos.

A. As fontes de informações podem divergir quanto à avaliação de uma dada droga. As informações sobre alguns medicamentos (especialmente os mais recentes) sofrem modificações, e as avaliações da segurança podem mudar ao longo de um período de tempo relativamente curto. Referências diferentes abordam a questão do uso de drogas no aleitamento materno com perspectivas distintas. Por exemplo, o *The Physicians Desk Reference* é um compêndio de informações sobre drogas fornecidas comercialmente. Na ausência de dados específicos sobre a entrada de uma droga no leite materno, os fabricantes geralmente não fornecem uma declaração definitiva sobre a segurança daquela droga na amamentação. Outras referências, como a **Medications and Mother's Milk** (MMM), consideram os dados disponíveis e avaliam a segurança relativa da droga.

B. A segurança de uma droga na gravidez freqüentemente não é idêntica à sua segurança durante o aleitamento materno. Às vezes, um medicamento que é contra-indicado na gravidez (p. ex., warfarina ou ibuprofeno) é seguro no aleitamento materno.

C. Dados definitivos não estão disponíveis sobre a maioria dos medicamentos ou para situações clínicas específicas. Há necessidade de avaliação clínica individualizada em muitos casos, levando em conta as informações disponíveis, a necessidade do medicamento para a mãe e o risco para o recém-nascido da exposição à droga e aos substitutos do leite materno. Uma consulta ao **Breastfeeding and Human Lactation Study Center**, na University of Rochester, pode auxiliar o clínico a tomar decisões clínicas específicas.

III. REFERÊNCIAS. As referências citadas nos itens III.A, III.B, III.C e III.D serviram como fonte de material para este apêndice. As referências III.A–E são utilizadas em nossas instituições para orientar a tomada de decisões clínicas acerca do aleitamento materno.

A. Academia Americana de Pediatria (AAP), Comitê de Drogas. The Transfer of Drugs and Other Chemicals into Human Milk. Essa declaração de conduta da AAP a respeito do uso de fármacos e o aleitamento materno está disponível através da Internet em http://www.aap.org/policy/0063.html. A declaração cita cerca de 400 referências importantes para classificar > 150 substâncias em seis categorias diferentes:

1. **Drogas citotóxicas** que podem interferir no metabolismo celular do lactente e são contra-indicadas durante o aleitamento materno.
2. **Drogas de abuso** para as quais se relataram efeitos adversos no recém-nascido durante a amamentação e são contra-indicadas durante o aleitamento materno.
3. **Compostos radioativos** que exigem suspensão temporária do aleitamento materno.
4. **Drogas cujo efeito em bebês amamentados é desconhecido**, mas pode ser preocupante.
5. **Drogas que estiveram associadas a efeitos significativos** em alguns lactentes e devem ser usadas em mães nutrizes com cautela.
6. **Medicamentos maternos** geralmente compatíveis com a amamentação.
7. Os efeitos de **alimentos e agentes ambientais** também são incluídos em uma avaliação separada.

B. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*, 7th ed. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins, 2005. Esse livro cita referências importantes e revê os dados de mais de mil medicamentos no que diz respeito ao risco para o feto em desenvolvimento e o risco durante o aleitamento materno. Acerca do uso de drogas na gestação, o livro faz uma recomendação de 16 categorias em potencial baseadas nos dados disponíveis sobre a reprodução humana e animal. Acerca do uso de drogas na lactação, o livro fornece recomendações para seis categorias em potencial baseadas nos dados humanos e farmacológicos disponíveis. Ademais, a categoria de risco na gravidez (CRG) da *Food and Drug Administration* é citada para cada droga.

C. Hale T. *Medications and Mother's Milk*, 12th ed. Amarillo Texas: Hale Publishing, 2006. Esse livro é uma lista abrangente de centenas de medicamentos, vitaminas, fitoterápicos e vacinas, com referências relevantes para a maioria. A CRG atribuída pela *Food and Drug Administration* e a avaliação da AAP são fornecidas para cada droga. As Categorias de Risco na Lactação do próprio autor incluem:

1. L1: a mais segura.
2. L2: mais segura.
3. L3: moderadamente segura. Muitas drogas se enquadram nesta categoria, que é definida da seguinte maneira: "Não existem estudos controlados em mulheres nutrizes, contudo, o risco de efeitos indesejáveis para o lactente alimentado ao seio é possível, ou estudos controlados mostram apenas efeitos mínimos e não-ameaçadores. As drogas devem ser fornecidas apenas se o benefício em potencial justificar o risco para o lactente."
4. L4: possivelmente perigosa.
5. L5: contra-indicada.
6. Atualizações sobre drogas específicas, correções e informações complementares dessa referência estão disponíveis na Internet em http://neonatal.ttuhsc.edu.

D. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A guide for the medical profession*, 6th ed. Philadelphia: Mosby, 2005. Esse livro inclui ampla discussão sobre a farmacologia da entrada das drogas no leite materno. Um apêndice contém uma lista de > 600 drogas dispostas por categoria farmacológica (analgésicos, antibióticos etc.) com a classificação de segurança da AAP, a Categoria de Risco na Lactação de Hale e o enquadramento no Weiner Code of Breastfeeding Safety, quando disponível. O apêndice também contém dados farmacocinéticos extensos para cada droga, incluindo valores para a relação M/P e a quantidade máxima (mg/mL) da droga encontrada no leite materno. São fornecidas as referências relevantes publicadas após 1985.

E. Breastfeeding and Human Lactation Study Center. Esse Centro de Estudos mantém um banco de dados sobre medicamentos que é atualizado mensalmente. Profissionais de saúde podem telefonar para o número citado adiante e consultar funcionários acerca da segurança de uma determinada droga no aleitamento materno. O Centro fornece informações imediatamente por telefone ou e-mail, mas aceita ligações apenas de profissionais de saúde (não de pais). Podem-se encontrar informações gerais sobre esse programa em www.usbreastfeeding.org/breastfeeding/compend-bhlsc.htm. Informações para contato: The Breastfeeding and Human Lactation Study Center, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Department of Pediatrics, Box 777, 601 Elmwood Avenue, Rochester, NY 14642; Telefone: (585) 275-0088, Fax: (585) 461-3614.

F. As **Categorias de Risco na Gravidez da *Food and Drug Administration*** para droga são descritas em detalhes em http://www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html#categories. A seguir, um breve resumo:

1. **Categoria A.** Estudos controlados em mulheres não demonstraram risco para o feto.
2. **Categoria B.** Estudos de reprodução em animais não demonstraram risco fetal, ou, se encontrado, o risco não foi confirmado em estudos controlados subseqüentes em mulheres.
3. **Categoria C.** Estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o feto e não existem estudos controlados em mulheres, ou estudos em mulheres e em animais não estão disponíveis. As drogas devem ser prescritas apenas se o benefício em potencial justificar o risco em potencial para o feto.
4. **Categoria D.** Há evidências positivas de risco para o feto humano, porém os benefícios do uso em mulheres grávidas podem ser aceitáveis a despeito do risco (p. ex., em situação de ameaça à vida ou no caso de uma enfermidade grave).
5. **Categoria X.** Estudos em animais ou seres humanos demonstraram anormalidades fetais, e o risco de uso da droga em mulheres grávidas sobrepuja claramente qualquer benefício possível.

G. **A National Library of Medicine mantém um Banco de Dados sobre Drogas e Lactação (LactMed)** em http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT

IV. **INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTOS COMUNS.** A seguir, quadros de medicamentos comumente prescritos a mulheres nutrizes. Estão organizados por categoria e citados em ordem alfabética dentro de cada categoria, com a CRG da *Food and Drug Administration*, A–D e X; a classificação da AAP (1–6, ou NR = não revista) e a classificação do MMM (L1–L5).

QUADRO C.1 Antibióticos

Medicamento	CRG	AAP	MMM
Aciclovir	C	6	L2
Amicacina	C	NR	L2
Amoxicilina	B	6	L1
Ampicilina/Unasyn	B	NR	L1
Anfotericina B	B	NR	L3
Augmentin	B	NR	L1
Azitromicina	B	NR	L2
Aztreonam	B	6	L2
Canamicina	D	6	L2
Carbenicilina	B	NR	L1
Cefalosporinas:			
*Lista 1:	B	6 ou NR	L1
†Lista 2:	B	6 ou NR	L2
Cefprozil	C	6	L1
Cetoconazol	C	6	L2
Ciprofloxacina	C	6	L3
Claritromicina	C	NR	L2
Clindamicina	B	6	L2
Doxiciclina	D	NR	L3 (agudo), L4 (crônico)
Eritromicina	B	6	L3 (< 3 meses), L1
Fanciclovir	B	NR	L2
Floxacilina	B1	NR	L1
Fluconazol	C	6	L2
Gentamicina	C	NR	L2
Griseofulvina	C	NR	L2
Imipenem-cilastatina	C	NR	L2
Isoniazida	C	6	L3
Itraconazol	C	NR	L2
Loracarbef	B	NR	L2
Meticilina	B	NR	L3
Metronidazol	B	4	L2
Minociclina	D	NR	L2 (agudo), L4 (crônico)
Mupirocina	B	NR	L1
Nafcilina	B	NR	L1
Nitrofurantoína	B	6	L2
Norfloxacina	C	NR	L3
Ofloxacina	C	6	L2
Penicilina G	B	6	L1
Piperacilina/Zosyn	B	NR	L2
Sulfametoxazol	C	NR	L3
Trimetoprima	C	6	L2
Valaciclovir	B	NR	L1

AAP = Academia Americana de Pediatria;
MMM = Medications and Mother's Milk;
NR = não revisto; CRG = categoria de risco na gravidez.
*Lista 1: cefadroxil, cefazolina, cefoxitina, ceftazidima, cefalexina, cefapirina, cefradina.
†Lista 2: cefaclor, cefdinir, ceftibuteno, cefepima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefotetano, cefpodoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalotina.

QUADRO C.2 Analgésicos

Medicamento	CRG	AAP	MMM
Aspirina	C/D	5	L3
Butorfanol	B/D	6	L2
Cetorolac	B/D	6	L2
Codeína	C	6	L3
Fentanil	B	6	L2
Hidrocodona	B	NR	L3
Hidromorfona	C	NR	L3
Ibuprofeno	B/D	6	L1
Indometacina	B/D	6	L3
Meperidina	B	6	L2/L3 (início do puerpério)
Metadona	B	6	L3
Morfina	B	6	L3
Naproxeno	B	6	L3/L4 (uso crônico)
Nubaína	B	NR	L2
Oxicodona	B	NR	L3
Paracetamol	B	6	L1

AAP = Academia Americana de Pediatria;
MMM = Medications and Mother's Milk; NR = não revisto;
CRG = categoria de risco na gravidez.

QUADRO C.3 Anti-hipertensivos e Agentes Cardíacos

Medicamento	CRG	AAP	MMM
Amiodarona	C	4	L5
Atenolol	C	5	L3
Captopril	D	6	L2
Clonidina	C	NR	L3
Digoxina	C	6	L2
Diltiazem	C	6	L3
Dopamina/dobutamina	C	NR	L2
Efedrina	C	NR	L4
Enalapril	C/D	6	L2
Epinefrina	C	NR	L1
Flecainida	C	6	L3
Hidralazina	C	6	L2
Labetalol	C	6	L2
Metildopa	C	6	L2
Nifedipina	C	6	L2
Nimodipina	C	NR	L2
Procainamida	C	6	L3
Propranolol	C	6	L2
Sulfato de magnésio	B	6	L1

AAP = Academia Americana de Pediatria;
MMM = Medications and Mother's Milk; NR = não revisto;
CRG = categoria de risco na gravidez.

QUADRO C.4 Antialérgicos e Agentes Respiratórios

Medicamento	CRG	AAP	MMM
Beclometasona	C	NR	L2
Betametasona	C	NR	L3
Budesonida	C	NR	L2
Cetirizina (Zyrtec)	B	NR	L2
Clemastina (Tavist)	C	5	L4
Cromoglicato sódico	B	NR	L1
Dexametasona	C	NR	L3
Dextrometorfano	C	NR	L1
Difenidramina	C	NR	L2
Fenilefrina	C	NR	L3
Fexofenadina (Allegra)	C	6	L2
Flunisolida	C	NR	L3
Hidrocortisona (tópica)	C	NR	L2
Loratadina (Claritin)	B	6	L1
Metilprednisolona	C	6	L2
Montelukast (Singulair)	B	NR	L3
Prednisona	B	6	L2
Pseudo-efedrina*	C	6	L3/L4
Salbutamol	C	NR	L1
Teofilina	C	6	L3

AAP = Academia Americana de Pediatria;
MMM = Medications and Mother's Milk; NR = não revisto;
CRG = categoria de risco na gravidez.
*A pseudo-efedrina pode reduzir a produção de leite.

QUADRO C.5 Medicamentos Psicoativos

Medicamento	CRG	AAP	MMM
Ácido valpróico	D	6	L2
Alprazolam	D	4	L3
Amitriptilina	D	4	L2
Bupropiona	B	4	L3
Cafeína	B	6	L2
Carbamazepina	C	6	L2
Citalopram (Celexa)	C	NR	L2
Clomipramina	C	4	L2
Clonazepam	C	NR	L3
Clordiazepóxido	D	NR	L3
Clorpromazina	C	4	L3
Clozapina	C	4	L3
Desipramina	C	4	L2
Diazepam	D	4	L3/L4 (uso crônico)
Duloxetina (Cymbalta)	C	NR	L3
Fenitoína	D	6	L2
Fenobarbital	D	5	L3
Fluoxetina (Prozac)	B	4	L3 (neonatal), L2 (lactente maior)
Gabapentina	C	NR	L3
Haloperidol	C	4	L2
Hidrato de cloral	C	6	L3
Lítio	D	5	L4
Lorazepam (Ativan)	D	4	L3
Metilfenidato (Ritalina)	C	NR	L3
Midazolam	D	4	L3
Oxazepam (Serax)	D	NR	L3
Paroxetina (Paxil)	C	4	L2
Pentobarbital	D	NR	L3
Proclorperazina	C	NR	L3
Sertralina (Zoloft)	B	4	L2

AAP = Academia Americana de Pediatria; MMM = Medications and Mother's Milk;
NR = não revisto; CRG = categoria de risco na gravidez.

QUADRO C.6 **Medicamentos Gastrintestinais**

Medicamento	CRG	AAP	MMM
Caolim-pectina	C	NR	L1
Cimetidina	B	6	L2
Docusato	C	NR	L2
Domperidona	NR	6	L1
Loperamida	B	6	L2
Metoclopramida	B	4	L2
Nizatidina	C	NR	L2
Omeprazol	C	NR	L2
Ondansetrona	B	NR	L2
Ranitidina	B	NR	L2
Subsalicilato de bismuto	C/D	4	L3

AAP = Academia Americana de Pediatria;
MMM = Medications and Mother's Milk;
NR = não revisto; CRG = categoria de risco na gravidez.

QUADRO C.7 **Medicamentos Contra-indicados na Gravidez**

Agentes antineoplásicos
Amiodarona
Bromocriptina
Cloranfenicol
Dietilestilbestrol
Dissulfiram
Drogas ilícitas
Lítio*
Radioisótopos — geralmente exigem apenas interrupção temporária do aleitamento materno†
Tamoxifeno

Nota sobre contraceptivos orais: As preparações que contêm estrogênio podem reduzir a oferta de leite. Os contraceptivos orais contendo apenas progestina são mais seguros no que diz respeito à produção de leite.
*Nota sobre lítio: citado na CRG = D, AAP = 5, MMM = L4. Os níveis séricos de lítio no lactente são 30 a 40% do nível materno. O lactente deve ser estreitamente monitorado por um pediatra caso seja utilizado durante o aleitamento materno. A droga exerce efeitos em potencial sobre o neurodesenvolvimento, o ritmo cardíaco e a função tireóidea infantis.
†Nota: O tratamento com I^{131} requer interrupção total do aleitamento materno devido à concentração desse agente na mama e no leite materno por semanas após a suspensão do tratamento.

Leituras Sugeridas

American Academy of Pediatrics (AAP), Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108(3):776–789.

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*, 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Hale T. *Medications and Mother's milk*, 12th ed. Amarillo Texas: Hale Publishing, 2006.

Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A guide for the medical profession*, 6th ed. Philadelphia: Mosby, 2005.

ÍNDICE ALFABÉTICO

A

B

C

D

E

F

G

H

I

K

L

M

N

O

P

Q

R

S

U

V

Ressuscitamento Neonatal (Ver o Cap. 4)

Droga/tratamento	Dose/kg	Peso	Volume		Método	Indicação
			IV	IT		
Epinefrina 1:10.000 0,1 mg/mL	0,01 a 0,03 mg/kg	1 kg 2 kg 3 kg 4 kg	0,2 mL 0,4 mL 0,6 mL 0,8 mL	0,5 mL 1,0 mL 1,5 mL 2,0 mL	Fornecer injeção IV rápida ou por via intratraqueal, seguida de lavagem com 1 mL de NaCl a 0,9%. Não ministrar em artéria, não misturar com bicarbonato, repetir SOS em 5 min	Assistolia ou bradicardia grave
Bicarbonato de sódio 0,5 mEq/mL	2 mEq/kg	1 kg 2 kg 3 kg 4 kg	4 mL 8 mL 12 mL 16 mL		Fornecer IV durante 2 min; não misturar com epinefrina, cálcio ou fosfato; garantir ventilação adequada. Não fornecer por via intratraqueal	Acidose metabólica
Naloxona (Narcan®) 0,4 mg/mL	0,1 a 0,2 mg/kg	1 kg 2 kg 3 kg 4 kg	0,25 mL 0,50 mL 0,75 mL 1,0 mL		Fornecer injeção IV rápida, IM, SC ou IT; repetir SOS 3 vezes se não houver resposta; não fornecer se houver suspeita de dependência materna de narcóticos; não misturar com bicarbonato; ver o Cap. 19	Depressão por narcótico
Expansores de volume – NaCl a 0,9% – Sangue total	10 mL/kg	1 kg 2 kg 3 kg 4 kg	10 mL 20 mL 30 mL 40 mL		Fornecer IV durante 5 a 10 min Veia umbilical é preferível	Hipotensão devida a perda de volume intravascular; ver o Cap. 17
Cardioversão/desfibrilação	1–4 Joules/kg; aumentar 50% de cada vez					TV/FV; ver o Cap. 25
Tubo endotraqueal (TE)	< 1.000 g 1.000–2.000 g 2.000–4.000 g > 4.000 g		Diâmetro int. (mm) 2,5 sem *cuff* 3,0 sem *cuff* 3,5 sem *cuff* 4,0 sem *cuff*		Diâmetro ext. (unidades french) 12 14 16 18	Na intubação oral, distância do lábio à ponta do tubo 7 cm 8 cm 9 cm 10 cm
Lâminas de laringoscópio	< 1.000 g 1.001–2.000 g > 2.000 g				00 (reta) 0 (reta) 1 (reta)	

PA, pressão arterial; FC, freqüência cardíaca; IM, intramuscular; IT, intratraqueal; IV, intravenosa; SOS, quando necessário; SC, subcutânea.

Posologia das Drogas de Emergência Neonatais **NOME** ____________

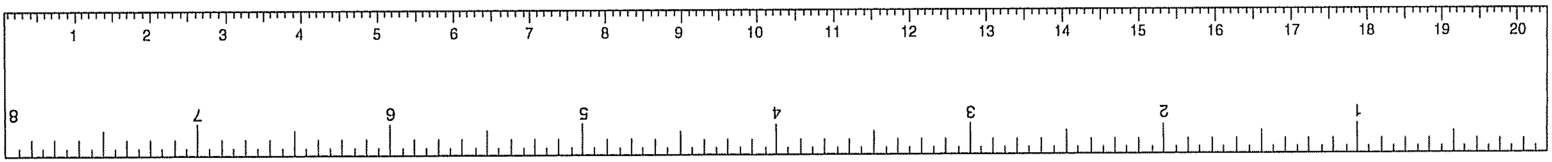
Dose Calculada por kg de Peso Corporal (arredondar até o peso mais próximo) Peso

Droga	Via	Dose	0,5 kg	1 kg	1,5 kg	2 kg	2,5 kg	3 kg	3,5 kg	4 kg	4,5 kg
Epi 1:10.000	IV, IT	0,1 mg/kg	0,05 mL	0,1 mL	0,15 mL	0,2 mL	0,25 mL	0,3 mL	0,35 mL	0,4 mL	0,45 mL
$NaHCO_3$ 0,5 MEQ/mL	IV	2 mL/kg	1 mL	2 mL	3 mL	4 mL	5 mL	6 mL	7 mL	8 mL	9 mL
Gluconato de Ca^{2+} 10% sol.	IV	1 mL/kg	0,5 mL	1 mL	1,5 mL	2 mL	2,5 mL	3 mL	3,5 mL	4 mL	4,5 mL
Glicose SG10	IV	2 mL/kg	1 mL	2 mL	3 mL	4 mL	5 mL	6 mL	7 mL	8 mL	9 mL
Narcan 0,4 mg/mL	IV, IT IM*	0,1 mg/kg q 3–5 min	0,05 mg 0,1 mL	0,1 mg 0,3 mL	0,15 mg 0,4 mL	0,2 mg 0,5 mL	0,25 mg 0,6 mL	0,3 mg 0,8 mL	0,35 mg 0,9 mL	0,4 mg 1 mL	0,45 mg 1,1 mL

IT apenas se outras vias não estiverem disponíveis. Em seguida, lavar com NaCl a 0,9%.
*IM se a perfusão for adequada.

____________ **Enfermeiro**
____________ **Médico**
____________ **Data**

IV – intravenosa
IT – intratraqueal
IM – intramuscular



Manual de Neonatologia

SEXTA EDIÇÃO

John P. Cloherty, MD
Eric C. Eichenwald, MD
Ann R. Stark, MD

Escrito por autores experientes do Programa de Neonatologia do Children's Hospital em Harvard e do Programa de Neonatologia no Baylor College of Medicine, que assistem mais de 20.000 recém-nascidos a cada ano, este livro oferece uma abordagem prática para o diagnóstico e tratamento médico dos problemas no recém-nascido. O formato em tópicos do *Manual de Neonatologia* permite aos leitores acesso rápido a inúmeras informações valiosas relacionadas aos problemas maternos, fetais e neonatais, bem como aos procedimentos neonatais comuns.

Os apêndices incluem tópicos como diretrizes sobre medicamentos comuns na UTIN, os efeitos das drogas maternas no feto e o uso materno de medicamentos durante a lactação. Incluem-se ainda dicas de intubação/sedação e um guia de ressuscitamento neonatal nas contracapas, contendo informações cruciais em estilo fácil e rápido!

Inédito nesta Sexta Edição:

- **Formato atrativo** que padroniza os subtítulos em todos os capítulos
- **Novas informações** sobre avaliação fetal
- **Novas diretrizes** sobre o tratamento da icterícia neonatal
- **Dados atualizados** da sobrevida de recém-nascidos prematuros e asfixia perinatal
- **E outras novidades**

gen GUANABARA KOOGAN

www.grupogen.com.br
http://gen-io.grupogen.com.br

ISBN 978-85-277-1553-9

9 788527 715539